ESCULAP

SL 61/114

Georgeta Tărăbuţă - Cordun
Marieta Cernea

142

Endometrul

1

JUNIMEA • 1976

Scanned with OKEN Scanner

616.4

GEORGETA TĂRĂBUȚĂ - CORDUN
Doctor Docent în Științe Medicale
Medic primar anatomo-patolog

MARIETA CERNEA
Doctor în Științe Medicale
Șef de lucrări
Medic primar obstetrică și ginecologie

ENDOMETRUL

Biblioteca Academiei Române - Iași
C011416

SALĂ DE LECTURĂ

EDITURA JUNIMEA — IAȘI
1 9 7 6

10516

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII

Prefața 9

ASPECTE NORMALE ALE ENDOMETRULUI

Capitolul I

Date de embriologie 13

Capitolul II

Date de histologie 17

Endometrul normal: la făt, în perioada pubertară, în perioada adultă și la menopauză 17

Endometrul normal bifazic 25

Aspecte de microscopie electronică 36

Bibliografie 44

Capitolul III

Date de histochimie și biochimie 47

Enzime 47

Lipide 50

Glucide 52

Apă 58

Nitrogen 59

Vitamine 59

Bibliografie 59

Capitolul IV

Aspecte genetice 61

Bibliografie 62

Capitolul V

Date de fiziologie ale ciclului menstrual 63

Factori hormonali 63

Hipotalamusul 65

Hipofiza 67

Scanned with OKEN Scanner

Ovarul 69
Releul hipotalamus — hipofiză — ovar 73
Releul ovar—endometru 75
Menstruația 75
Stadiul de regresie 76
Stadiul de dezintegrare 77
Stadiul de regenerare 77
Factori determinanți în apariția menstruației 78
Bibliografie 85

ASPECTE PATOLOGICE ALE ENDOMETRULUI

Capitolul VI

Leziuni inflamatorii nespecifice (Endometrite nespecifice) 89
Endometrita acută nespecifică 90
Endometrita catarală 91
Endometrita difterică 91
Endometrita hemoragică acută 92
Endometrita acută purulentă 92
Endometrita puerperală putridă 92
Endometrita puerperală septică 93
Endometrita cronică nespecifică 93
Endometrita cronică hipertrofică 95
Endometrita cronică atrofică 95
Endometrita cronică interstițială 95
Endometrita cronică cu piometrie 96
Endometrita cronică limfocitară 96
Endometrita cronică sincițială 96
Endometrita cronică granulomatoasă 97
Endometrita senilă 97
Leziuni inflamatorii specifice (endometrite specifice) 99
Endometrita tuberculoasă 99
Endometrita sifilitică 114
Endometrita rickettsiană 114
Bibliografie 114

Capitolul VII

Dezordini menstruale 117
I. Amenoreea 119
a. Amenoreea de origine hipotalamică 119
b. Amenoreea de origine hipofizară 122

Scanned with OKEN Scanner

c. Amenoreea de origine ovariană 124
d. Amenoreea de origine uterină 126
II. Hemoragiile genitale 129
Cauze locale 130
Cauze generale 130
Hemoragii disfuncţionale: 131
— hemoragii din ciclul anovulator 132
— hemoragii din ciclul ovulator 134
— hemoragii din premenopauză şi menopauză 136
Aspecte anatomopatologice ale hemoragiilor genitale hormonale . . . 137
Tratamentul hemoragiilor uterine disfuncţionale 144
III. Dismenoreea 149
Bibliografie 152

Capitolul VIII

Leziuni displazice şi distrofice ale endometrului 154
A. Hiperplaziile de endometru 154
1. HIPERPLAZIA ENDOMETRIALĂ DIFUZĂ 155
Hiperplazia glandulo-chistică 155
Hiperplazia adenomatoasă 156
Patogeneza hiperplaziei de endometru 159
Simptome clinice 160
Tratamentul hiperplaziei de endometru 161
2. HIPERPLAZIA ENDOMETRIALĂ LOCALIZATĂ (POLIPUL UTERIN, POLIPUL ENDOMETRIAL) 161
B. Alte displazii şi distrofii de endometru: 163
Metaplazia epidermoidă 163
Osificarea endometrului 165
Scleroza endometrială 165
Modificări pseudosinciţiale endometriale 167
Endometrita pneumopolichistică 168
Fenomenul Arias-Stella 168
Bibliografie 172

Capitolul IX

Tumori maligne ale endometrului 175
A. CARCINOMUL DE ENDOMETRU 175
Factori favorizanţi 176
Rolul hiperplaziei de endometru în apariţia cancerului endometrial 182
Originea estrogenilor în postmenopauză 184

Scanned with OKEN Scanner

— Simptomele carcinomului de endometru 191
— Metode clinice, paraclinice şi de laborator pentru diagonsticul carcinomului de endometru 194
— Aspecte morfologice macroscopice şi microscopice ale cancerului de endometru 197
1. Forme comune de carcinom de endometru 199
Adenocarcinomul bine diferenţiat 199
Adenocarcinomul slab diferenţiat 200
Adenocarcinomul nediferenţiat 201
2. Forme deosebite şi rare de carcinom de endometru 202
Metamorfoza eozinofilă 202
Adenoacantomul de endometru 202
Carcinomul mixt de endometru 205
Carcinomul epidermoid bine diferenţiat 207
Carcinomul de corp şi col uterin 208
Polipul uterin transformat neoplazic 209
Carcinomul „in situ" al endometrului 209
Carcinomul endometrial cu celule clare (mezonefric) 213
Carcinomul secundar de uter 215
— Aspecte histochimice şi histoenzimologice ale carcinomului de endometru 216
— Leziuni asociate carcinomului de endometru 217
— Gradarea şi stadierea carcinomului de endometru 220
— Evoluţia carcinomului de endometru 221
— Prognosticul şi supravieţuirea în carcinomul de endometru . . 222
— Tratamentul carcinomului de endometru 227
B. Tumori stromale endometriale 234
Mioza stromală nodulară 236
Mioza stromală endolimfatică 236
Sarcomul stromal 241
C. Tumori mezenchimale particulare 245
Carcinosarcomul 245
Tumora mixtă mezodermală 250
Tumora mezotelială (adenomatoidă) 254
Bibliografie 257

Capitolul X

Contracepţia şi endometrul 265
Contraceptive estroprogestative 265
Dispozitive intra-uterine 268
Bibliografie 272

Scanned with OKEN Scanner

PREFAŢĂ

Ideea călăuzitoare în alcătuirea monografiei „ENDOMETRUL" a fost aceea de a veni în sprijinul clinicianului şi al morfopatologului prin clarificarea şi informarea la zi asupra diverselor aspecte normale şi patologice pe care le poate prezenta mucoasa uterină.

În practica noastră de spital am fost adesea impresionaţi de numeroasele cazuri cu dezordini funcţionale endometriale, cu manifestări clinice dintre cele mai variate ca aspect şi gravitate, dezordini provenite nu numai din lipsa de informare sau neglijenţa pacientelor, ci şi din instituirea unor tratamente hormonale cîteodată fără executarea în prealabil a unui examen de laborator, în speţă a unui examen bioptic. Este astăzi bine cunoscut faptul că aplicarea, fără control, a unei terapeutici hormonale poate determina însemnate răsturnări de echilibru neuro-endocrin, răsturnări care au consecinţe serioase asupra stării de sănătate a femeii atît prin scoaterea acesteia din cîmpul muncii pe o perioadă mai lungă, cît şi prin consumul sporit de medicamente, necesar pentru aducerea la normal a organismului respectiv.

O altă idee, inspirată tot de practica de spital, a fost punerea în valoare a importanţei leziunilor inflamatorii, de orice natură, în determinarea aspectelor histologice şi fiziologice ale endometrului, cît şi accentuarea rolului pe care îl au aceste leziuni în nidarea oului şi dezvoltarea produsului de concepţie.

Frecvenţa leziunilor premergătoare cancerului de endometru, relaţia acestor leziuni cu dezechilibrele hormonale „corectabile", expunerea detaliată a diferitelor forme de tumori de endometru cu prognosticul şi terapeutica lor, a fost o altă preocupare pe care am încercat să o prezentăm în lumina unor date statistice, a opiniilor de ultimă oră şi a experienţei cîştigate în decurs de 30 de ani de muncă de spital. Am considerat de asemenea că prezentarea unui capitol

Scanned with OKEN Scanner

asupra contraceptivelor estro-progestative şi a dispozitivelor intrauterine, cu indicaţiile de aplicare a acestora, ar putea aduce o informaţie în plus pentru cei ce sînt preocupaţi de problema respectivă.

*Volumul „ENDOMETRUL" încearcă să contureze complexitatea histo-fiziologică deţinută de această structură, precum şi rolul deosebit pe care integritatea morfo-funcţională a mucoasei uterine îl are în apariţia unor generaţii sănătoase, normale sub toate aspectele *.*

AUTORII

---

* *Bibliografia inclusă în volum este selectivă.*

Bibliografia completă (numerică şi cu titlurile lucrărilor) se găseşte la autori.

Scanned with OKEN Scanner

ASPECTE NORMALE ALE ENDOMETRULUI

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL I

DATE DE EMBRIOLOGIE

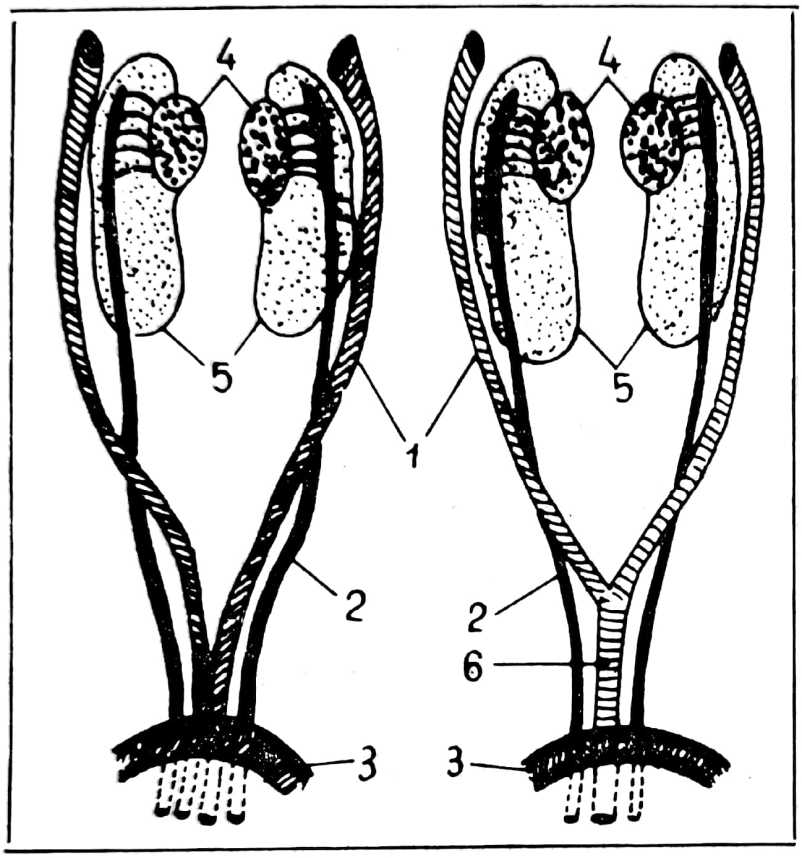
Căile excretoare ale gonadei feminine (trompe, uter, vagin) provin din două formațiuni canaliculare dezvoltate în regiunea pronefrosului, similare canalelor Wolff, apărute în apropiere și în același timp cu acestea din urmă. Aceste formațiuni sînt canalele Müller. Extremitatea lor proximală comunică cu celomul printr-un ostium, iar extremitatea distală se deschide în cloacă (sinusul uro-genital). În faza de dezvoltare completă, fiecare canal Müller este un tub epitelial care merge în lungul mezonefrosului, în vecinătatea canalelor Wolff, trecînd la un moment dat anterior față de acestea și prin contopirea lor pe linia anterioară formează un canal unic terminal. Canalele Müller sînt considerate produse de invaginație ale pronefrosului. Pînă aici se poate vorbi de aspectul canalelor Müller din faza indiferentă sexual.

În faza sexuală a dezvoltării embrionului, la fătul de sex masculin, canalele Müller se atrofiază și rămîn numai două formațiuni vestigiale: în partea proximală — hidatida sesilă (situată aproape de capul epididimului) și la extremitatea distală „utricolul prostatic" (uterul masculin) sub forma unui fund de sac situat pe „veru montanum" din uretra prostatică. La embrionul de sex feminin, partea superioară a canalelor Müller rămîne liberă, deschisă în celom și va forma pavilionul trompei. Din segmentul mijlociu al canalelor Müller ia naștere trompa uterină și coarnele uterine. Trunchiul comun al canalelor Müller va forma conductul utero-vaginal care este deplin constituit între lunile III—IV de viață intrauterină. Din canalele Müller se formează numai stratul epitelial al uterului și vaginului, straturile muscular și conjunctiv se vor forma din mezenchimul periferic. De menționat că la embrionul de sex feminin, către a 10-a săptămînă de viață intrauterină, mezonefrosul și canalul Wolff dispar. Uneori însă rămîn unele segmente din aceste formațiuni,

Scanned with OKEN Scanner

care în viaţa adultă apar ca formaţiuni anatomice constituite. Acestea sînt: organul lui Rosenmüller (12—20 de canalicule ondulate în grosimea ligamentului larg între ovar şi trompă), canalele Gärtner (în grosimea ligamentului larg, în vecinătatea trompei), hidatida pediculată Morgagni (suspendată de pavilionul trompei).

Prezentăm pe scurt etapele de dezvoltare a organelor urogenitale feminine după schema publicată de J. de Brux (1971):



(vezi tabelul)

Fig. 1

Evoluţia canalelor Wolff şi a canalelor Müller. 1 — canalele Müller, 2 — canalele Wolff, 3 — cloaca, 4 — rudimentele gonadelor, 5 — mezonefrosul, 6 — trunchiul comun al canalelor Müller. (V. Angelescu — *Elemente de embriologie*, Ed. Medicală, 1963).

Vîrstă	Lungime în mm	
25 zile	2—5	Pronefros, cloacă şi membrane cloacale, 14 somite
32 zile	5	Degenerescenţa pronefrosului. Mezonefros constituit. Canalul Wolff în contact cu cloaca. Apariţia burjonului de metanefros.
35 zile	8	Apariţia crestei genitale. Formarea ureterului şi bazinetului.
40 zile	13	Diviziunea cloacei prin septul uro-rectal. Apariţia tuberculului genital şi a repliurilor labio-scrotale. Începutul formării canalului Müller.

Scanned with OKEN Scanner

(Continuare tabel)

Vîrsta	Lungimea în mm	
7 săptămîni	22	Diviziunea cloacei în sinus uro-genital şi în rect. Apariţia glandului.
8 săptămîni	30	Diferenţierea ovarului. Canalele Müller ating sinusul uro-genital şi încep să fuzioneze.
10 săptă-mîni	46	Atrofia canalelor Wolff. Apariţia de glande peri-uretrale, vulvare şi vestibulare.
12 săptă-mîni	56	Fuziunea părţii distale a canalelor Müller, diferen-ţierea muşchilor pereţilor tubari, uterini şi va-ginali. Distincţia netă a organelor genitale externe.
16 săptămîni	112	Diferenţiere structurală a uterului şi vaginului.
5 luni	150	Foliculi primordiali în ovar, constituirea vaginului, sinusul uro-genital devine vestibul.

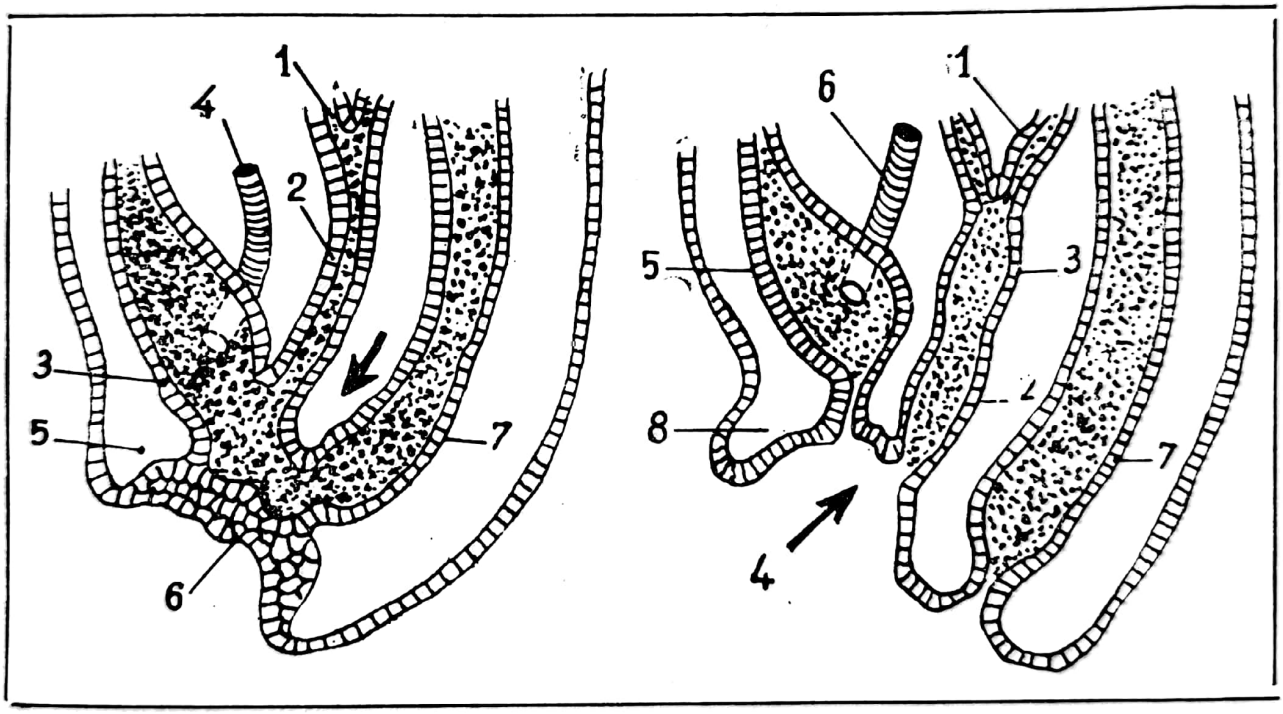


Fig. 2 şi 3

Dezvoltarea căilor genitale interne la femei (secţiuni medio-genitale prin extremitatea caudală a corpului). A : Stadiul iniţial : 1 — ramurile libere ale canalelor Müller, 2 — trunchiul comun al canalelor Müller, 3 — sinusul uro-genital, 4 — ureterul primitiv sau canalul Wolff, 5 — Tubercul genital, 6 — membrana cloacală, 7 — intestinul posterior. B : Stadiul final : 1 — trompele uterine, 2 — uterul primitiv, 3 — canalul vaginal, 4 — vestibulul vaginal, 5 — vezica urinară, 6 — ureterul, 7 — rectul, 8 — tuberculul genital. (V Angelescu — *Elemente de embriologie*, Ed. Medicală, 1963).

Scanned with OKEN Scanner

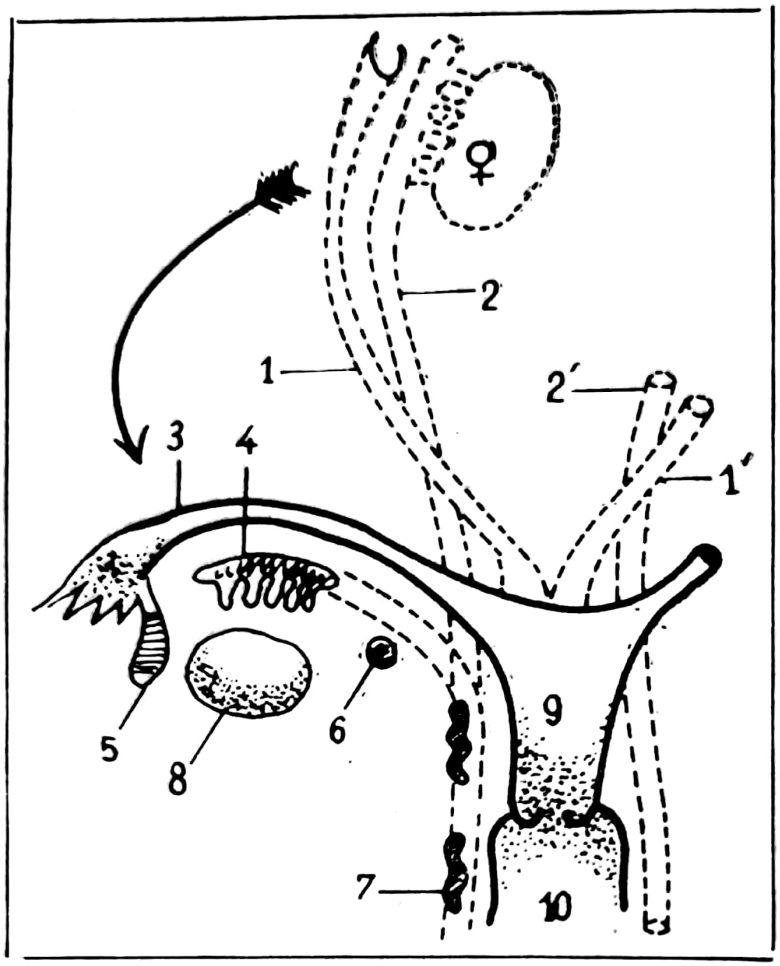


Fig. 4

Resturi embrionare anexate ovarului și căilor genitale interne la femeie. 1 și 1' – canalele Müller în poziția lor inițială, 2 și 2' – canalele Wolff, 3 – trompa uterină, 4 – organul Rosenmüller, 5 – hidatida pediculată, 6 – paraovarium, 7 – canalele Gärttner, 8 – ovarul, 9 – uterul, 10 – vaginul. (V. Angelescu – *Elemente de embriologie*, Ed. Medicală, 1963).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL II

DATE DE HISTOLOGIE

Aspecte de microscopie optică

Endometrul normal la făt, în perioada pubertară, în perioada adultă și la menopauză.

Endometrul este o formă de țesut mezenchimal specializat, caracterizat printr-o labilitate remarcabilă, o sensibilitate specială la hormonii ovarieni și o uluitoare capacitate de regenerare (Novak).

Această structură histologică căptușește cavitatea uterină de la fundul uterului pînă la nivelul colului. Endometrul este diferit ca structură la nivelul corpului și al colului uterin. În volumul de față ne vom ocupa numai de endometrul de la nivelul corpului uterin.

În perioada de maturitate sexuală, la o femeie normală, endometrul are o grosime de 1,5—2 mm. El este format din:

— epiteliul de înveliș care este alcătuit din celule cilindrice înalte, cu cili vibratili și grupe rare de celule secretorii. Celulele sînt așezate pe o membrană bazală care le separă de corion. Nucleul acestor celule este clar, ovoid, situat în 1/3 medie a celulei;

— corionul (stroma) este format din celule conjunctive fuziforme și stelate între care se găsesc dispuse, difuz sau în mici aglomerări, celule mici, cromatice, cu caracter limfoid.

Aceste aglomerări au fost semnalate încă din 1907 de către Hirtschmann și Adler, cu mențiunea că este foarte greu de a preciza dacă ele sînt fiziologice sau patologice (inflamatorii). Autorii notează însă un element rămas încă valabil și anume, că prezența plasmocitelor alături de celulele cu caracter limfoid pot avea semnificația unei inflamații. În plus, ei au precizat că

10516.

Scanned with OKEN Scanner

aceste aglomerări pot prezenta două aspecte : „delimitate" (asemeni unor foliculi limfoizi) și „nedelimitate" (difuze). Schröder (1912) și Neumann (1930) consideră că aglomerările limfoide delimitate și existînd în partea bazală a mucoasei uterine, pot fi considerate fiziologice.

Hirtschmann și Adler susțineau în plus că și aglomerările limfoide nedelimitate, dacă sînt puse în evidență în faza premenstruală, pot fi considerate fiziologice ; patologică fiind prezența lor numai în alte perioade ale ciclului și numai dacă sînt însoțite de plasmocite și polimorfonucleare. Novak (1958), Taylor și Haines (1962) au demonstrat însă că și polimorfonuclearele se găsesc în mod normal în endometru cu 4—5 zile înainte de menstruație. Alți autori (Deelmann — 1933, Homma — 1955, Behrene — 1965) înclină mai mult pentru natura inflamatorie a acestor infiltrate.

Perruhn (1926) consideră că aceste celule nu pot fi limfocite și că ele ar fi o formă specială de celulă, cu o anumită funcție, dezvoltată din celulele stromale și bine vizibilă în endometrul edematos. Tietze (1952) susține de asemenea natura neinflamatorie a acestora. Un aport deosebit a fost adus de Hamperl (1954) care a demonstrat că aceste celule libere din stroma endometrială, celule mici, cu nucleu cromatic, variabil, adesea segmentat în mod deosebit, cu granulații acidofile în citoplasmă, putînd fi confundate cu limfocitele și cu granulocitele, sînt de fapt celule stromale modificate și nu provin din sînge. Ele apar la începutul fazei secretorii. Hamperl (1954) le numește „Körnchenzellen" (celule K) și demonstrează că la coloratia cu phloxin-tartrazin (metoda Lendrum) în citoplasma lor apar niște granulații care se observă greu cu colorațiile obișnuite. Celulele K regresează odată cu celulele deciduale. Ele trebuie diferențiate de celulele metacromatice Aspland și Holmgren care sînt încărcate cu granulații metacromatice PAS pozitive. Hamperl și Hellweg (1950) cred că prezența de celule K ar fi legată de dezvoltarea și menținerea caducei, iar numărul ridicat de celule K ar fi un test particular pentru acțiunea progesteronică. Feyrter (1951) presupune că celulele K ar fi celule de depurare. Cercetări minuțioase ale lui Dallenbach și Dallenbach (1964) atribuie acestor celule secreția de relaxină. J. Rahn și J. Nebel (1965), pe studiul a 2 000 de cazuri, au găsit aglomerări limfoide în endometru la 50 de femei (2%) după selectarea din material a stărilor patologice genitale ca : tumori benigne și maligne, ovar chistic, ero-

Scanned with OKEN Scanner

ziuni de col, polipi de corp uterin etc. Concluziile acestor autori sînt următoarele : aglomerările limfoide din stroma endometrului se împart în : difuze și delimitate. În unele situații, în special în formele difuze, cînd pe lîngă celulele limfocitare se găsesc și plasmocite, granulocite, alterări ale țesuturilor de vecinătate ca necroza epiteliului și a celulelor stromale, edem, microhemoragii și puțin țesut de granulație, chiar dacă clinic nu există semne de inflamație, se poate afirma natura inflamatorie a aglomerărilor. Localizarea predilectă a acestei forme de infiltrație este zona superficială a stratului funcțional, precum și zonele periglandulare și perivasculare.

În alte situații și în special în cazul infiltrațiilor limfoide delimitate (cînd nu există alte leziuni de însoțire), pe care Mönch (1918) și Neumann (1930) le consideră fiziologice, Rahn și Nebel (1965) afirmă că ele se pot prezenta fie ca aglomerate fiziologice (Körnchenzellen) despre care s-a vorbit mai sus, fie ca infiltrate limfoide de natură imunitară, ca rezultat al unei confruntări între noxe exogene și probabil endogene, confruntare care s-ar fi putut petrece în decursul evoluției endometrului din timpul activității genitale.

Între celulele stromei endometriale se găsește substanța fundamentală amorfă precum și o fină rețea de reticulină. E. Scipiades și L. Váczy (cit. László — 1969) atribuie o importanță deosebită structurii reticulare a endometrului și consideră că ea este un indicator al funcției mucoasei uterine. J. M. Craig și S. Danziger (1963) au studiat comportamentul fibrelor de reticulină și colagen în timpul diverselor faze ale ciclului menstrual la om și animal. De asemenea, ei au semnalat aspectul acestor structuri în diverse stări fiziologice și patologice ca : sarcina, hiperplazia glandulo-chistică, atrofia endometrului, endometrite și tumori. Materialul de studiu a constat din 70 de endomiometre provenite din sala de operație, prelucrate la parafină și colorate cu tricrom Masson și impregnare argentică pentru reticulină. S-a pus în evidență faptul că în faza proliferativă timpurie fibrele de reticulină sînt rare, sînt prezente mai ales în stratul superficial, periglandular și perivascular și că odată cu înaintarea ciclului, aceste fibre se înmulțesc, cu caracter de fibre discontinue în spațiile interglandulare și cu caracter de cuiburi în jurul glandelor și al vaselor. În straturile bazale fibrele sînt mai groase și fac legătura între pătura musculară și cuiburile de fibre descrise mai sus. Numărul fibrelor de reticulină crește pînă în ziua

Scanned with OKEN Scanner

a22-a, cînd ele apar dispersate și edematoase, fapt care se traduce prin negativitatea impregnării argentice în această fază. După ziua 22, structura reticulară reapare cu prezența de fibre individuale, înconjurînd fiecare celulă predeciduală ca o rețea. În faza secretorie tardivă fibrele din jurul vaselor apar mai dispersate, iar în faza menstruală reticulina se dezintegrează, fibrele își pierd colorabilitatea, în afară de acelea care constituie membrana bazală a epiteliului glandular și care se mai recunosc în materialul menstrual.

Acest aspect „normal" al structurii reticulare a endometrului se modifică în diversele stări fiziologice sau patologice. De exemplu, în sarcina timpurie fibrele de reticulină se dispun în jurul celulelor deciduale (ca în faza premenstruală) dar se fărămițează și scad cantitativ într-o fază mai tardivă a sarcinii, în afară de zonele perivasculare în care fibrele de reticulină și colagen se înmulțesc și se îngroașă, devenind un suport pentru vasele placentare dilatate.

În endometrul atrofic de menopauză fibrele de reticulină apar mai dense și paralele cu suprafața în straturile superficiale, aspect care se poate însă atribui și compresiunii produsă de îngustarea endometrului. Relația dintre fibre și celulele stromale rămîne tangențială. În hiperplazia chistică endometrială sau în hiperplazia adenomatoasă densitatea fibrelor de reticulină este crescută, dar relația cu glandele sau celulele stromale este mai curînd apozițională decît de încercuire. În carcinoamele de endometru fibrele de reticulină se înmulțesc cu caracter focal, în special la periferia proliferării tumorale. Spre deosebire de acestea, în sarcomul de endometru proliferarea fibrelor de reticulină este foarte marcată, astfel că fiecare celulă stă într-un mic cuib de reticulină. Craig și Danziger subliniază extrema plasticitate a fibrelor de reticulină în diversele situații în care poate fi surprinsă mucoasa endometrială, spre deosebire de fibrele de colagen care sînt mai rar evidențiate în mucoasă, deși microscopia electronică a precizat că periodicitatea reticulului și colagenului este identică.

Glandele endometrului sînt tubulare simple sau bifide, mărginite de celule epiteliale asemănătoare epiteliului de înveliș. Ele sînt prizmatice cu nucleul așezat la baza celulei, iar printre ele se găsesc unele mai voluminoase, cu citoplasma mai clară decît a celulelor secretoare și cu cili. Celulele ciliate au fost descrise în endometru încă din 1894 de către Benda. S-a discutat mult dacă ele există numai în endometrul normal sau și în cel pato-

Scanned with OKEN Scanner

logic. S. Fleming și col. (1968) le-au observat în 9 din 10 cazuri de endometru normal, în faza proliferativă și secretorie incipientă, nedistinct în faza secretorie tardivă. În endometrul atrofic există celule cu cili rari, în timp ce în endometrul hiperplazic cilii sînt abundenți. În adenocarcinom celulele ciliate sînt foarte rare, fapt care ar putea constitui un mijloc de diagnostic diferențial între adenocarcinom și hiperplazia severă de endometru. Se consideră că ar exista o relație între celulele ciliate și estrogenii endogeni. Se mai susține că aceste celule constituie o barieră pentru trecerea spermei, bacteriilor și a ovulului în faza proliferativă timpurie.

Între celulele epiteliale glandulare se mai descriu niște celule numite „palide" sau „clare", mici, asemenea limfocitelor care, odată cu progresarea ciclului, devin mai largi, rotunde, cu aspect de butoiaș (barrel-like). Acestea au citoplasma palidă, fin granulară și se găsesc mai ales în glandele fundului uterin. Se presupune că celulele palide au capacitatea să se diferențieze fie spre celule ciliate fie spre celule secretorii, în funcție de faza ciclului (Farkas — 1951). Feyerter (1951), Hamperl (1950) cred că celulele palide sînt legate de funcția endocrină a ovarului (Lásló și Gaal — 1969).

E. Philippe și col. (1965) cred că populația celulară a unei glande are la bază același element celular în diverse stadii de maturație și anume : se pornește de la celula bazală cu rol de celulă susă care se diferențiază în celule intermediare (celule cu nucleul culcat pe membrana bazală la început și apoi ridicat) care sînt numeroase între a 27-a și a 4-a zi a ciclului. Aceste celule devin apoi ciliate, se necrozează între a11-a — a14-a zi, iar celulele restante devin secretorii între a 15-a —a19-a zi a ciclului. Aceleași celule sînt epuizate în a 23-a zi, din a 25-a zi resorb materialul de secreție din lumenul glandular și necroza lor totală coincide cu a 27-a — a 4-a zi.

În jurul glandelor și intim legate de membrana bazală există cîteva celule mioepiteliale cu nucleu cromatic și alungit.

Endometrul este bine vascularizat de vase cu traiect flexuos „arteriolele spiralate", al căror aspect variază în raport cu faza din ciclul menstrual și care par să aibă un rol important în declanșarea fluxului menstrual. Arteriolele spiralate provin din arterele radiate — artere scurte și drepte — prezente la limita dintre endometru și miometru și care se înfundă în endometru sub denumirea de artere bazale. La pubertate își fac apariția

Scanned with OKEN Scanner

arteriolele spiralate care vor vasculariza stratul funcțional al endometrului. Cele două zone ale mucoasei uterine (bazal și funcțional) sînt independente din punct de vedere al vascularizației. Vasele stratului bazal nu se modifică sub acțiunea hormonilor, în timp ce arteriolele spiralate răspund prompt la incitația neurohormonală (Brux — 1971). Aceste arteriole spiralate suferă în faza secretorie o „spiralizare" mai accentuată decît în faza proliferativă; ele constituie „cîmpuri arteriale" în care aceeași arteră avînd multe cuduri este interesată de secțiunea histologică de mai multe ori, realizînd aspecte de „cuiburi vasculare". După unii autori aceste arteriole nu conțin elastină în perete, după alții, elastina este prezentă numai în faza progesteronică. Arteriolele sînt alcătuite dintr-un endoteliu gros, continuu, din 2—3 straturi de celule musculare netede, fie imbricate între ele, fie dispuse bulbiform și o adventice bogată în fibre colagene, adesea cu aspect mioid. S-ar părea că există o relație de tranziție între celulele stromei și celulele musculare netede de la acest nivel, fapt care ar completa supozițiile asupra potențelor de diferențiere a elementelor mülleriene. Alte cercetări arată că endoteliul arteriolelor spiralate ar secreta proteine și mucopolizaharide acide, în timp ce pericitele ar secreta mucoproteine și proteine colagene și necolagene (Morgan și Frederici (cit. Brux — 1971). Caracterul secretant al endoteliilor și pericitelor pare mai accentuat în faza progesteronică. În același timp, acțiunea dublă estro-progesteronică ar induce dezvoltarea unor structuri mioide în endoteliu (Brux — 1971). Integritatea arteriolelor spiralate are o importanță deosebită în funcționalitatea endometrului. Echilibrul dintre cele trei elemente vasculare (intima, media și adventicea) ca și histologia normală a acestora sînt factori de o reală valoare. Una din modificările care pot perturba acest echilibru este scleroza arteriolelor spiralate.

Leziunea a fost semnalată de R. Moricard și M. Robey (1943) și corelată cu sterilitatea de către A. Laffont și P. Laffargue (1946). Bret și Dupperat (1948) au detaliat aspectele histologice ale leziunilor vasculare. Ele au fost apoi corelate cu endometritele (Guilhem, Bîmes și Pontonnier, 1949), cu miomatoza uterină (Duperray, 1954), cu geneza unor avorturi (Maguin P. și Fournie, 1956), cu hipertensiunea (H. G. Dixon și W. B. Robertson, 1958) și cu unele afecțiuni renale și vasculare (Pigeaud și Duparc, 1960). În 1963, P. Maguin reia problema sclerozei arteriolelor spiralate și împreună cu H. Gabriel subliniază faptul

Scanned with OKEN Scanner

că, în emiterea unui diagnostic, patologul trebuie să aprecieze starea arteriolelor din stratul superficial endometrial, recoltat în ultima parte a fazei secretorii. Aceiași autori apreciază, în apariția sclerozei arteriolelor spiralate endometriale, posibilitatea existenței de factori generali (hiperestrogenie absolută sau relativă, boli vasculare cu cazul special al „bolii fără puls", hipertensiunea) și factori locali (leziuni inflamatorii specifice și nespecifice). Modificările histologice ale vaselor endometriale pot fi, în ordine crescîndă, următoarele : fibroza adventicei, îngroșarea fibroasă moderată a tuturor elementelor periteliale, bloc fibros periarteriolar sufocînd total arteriola. Incidentele și accidentele întîlnite în patologie, ca rezultat al acestor modificări, pot fi :

a) ginecologice : hemoragii premenopauzice, hemoragii funcționale, hemoragii cu uter miomatos.

b) obstetricale : avorturi repetate, moartea fătului în uter.

Accidentele sînt cu atît mai grave, cu cît femeia a depășit 40 de ani. După cifrele autorilor, mortalitatea perinatală la femeile de 20—24 de ani este de 2,8%, după 40 de ani ea crescînd la 10,4%.

Endometrul este inervat de nervii simpatici și parasimpatici și de fibre sensoriale mielinice și amielinice. Szentagothai și Rojkovics (1951) au demonstrat prezența acestora în stratul funcțional. În literatură există unele publicații care sugerează controlul nervos central — în special un control cortical — asupra endometrului. Endometrul aderă direct de miometru, fără interpunerea unei submucoase.

La femeia normală echilibrul între glande, stromă, vasele spiralate și nervii endometrului are o importanță deosebită. Orice nepotrivire sau perturbare a acestor elemente determină tulburări și stări patologice. Elementele constitutive ale endometrului (glande, stromă, vase) diferă în funcție de vîrsta subiectului ca urmare a activității hormonale a ovarului.

La făt și în copilărie mucoasa uterină este foarte subțire, alcătuită dintr-un strat de celule prismatice cu cîteva cripte și puțin corion.

În perioada prepubertară, epiteliul de acoperire și epiteliul glandular este format dintr-un singur rînd de celule cu nucleu rotund sau oval, situat bazal și citoplasmă abundentă, adesea vacuolizată. Uneori se găsesc și cîteva celule ciliate. Glandele sînt simple, rare, uneori bifide. Stroma este citogenă, cu celule stelate, aproape nedelimitate, cu nucleu cromatic, rotund sau

Scanned with OKEN Scanner

alungit. În corion se găsesc răspîndite limfocite. Se găsesc fine fibre de reticulină.

La femeia adultă, în plină perioadă sexuală, endometrul prezintă două pături: una profundă (stratul bazal) și una superficială (stratul funcțional). Cele două straturi sînt puțin distincte în perioada prepubertară și postmenopauzală.

Stratul bazal este partea cea mai profundă a endometrului, în contact imediat cu miometrul, insinuîndu-se ușor în zona superficială a acestuia. Acest strat nu participă la modificările ciclice ale mucoasei uterine. El conține fundurile glandelor din stratul funcțional și o stromă intens citogenă alcătuită din celule fuziforme și stelate cu nucleu globulos și citoplasmă puțină. Celulele sînt foarte apropiate între ele și pe alocuri se dispun în palisadă (în apropierea miometrului) sau concentric (în jurul fundurilor de sac glandulare). La trecerea către stratul funcțional față de care nu există o delimitare netă, celulele stromale sînt mai laxe.

Stratul funcțional începe să se dezvolte de la pubertate. El se împarte în două zone: o zonă compactă, superficială (care în unele faze apare mai densă din cauza creșterii stromei interglandulare) și zona spongioasă, situată sub prima, mai deschisă la culoare din cauza distensiei glandelor. Componenții acestui strat (glande, stromă, vase, nervi) au fost descriși la începutul acestui capitol. Aceste structuri variază în funcție de momentul ciclului menstrual și vor fi prezentate într-un capitol separat.

Endometrul la menopauză reflectă în majoritatea cazurilor încetarea sau diminuarea influențelor hormonale asupra componentelor sale, deși după încetarea ovulației menstruația mai poate fi prezentă cîteva luni. În această perioadă pot fi individualizate cîteva aspecte:

— de cele mai multe ori endometrul are aspect atrofic, cu mucoasa subțire, glande mici, și rare, cu epiteliul cubic sau cilindro-cubic. Corionul este dens, intens citogen, cu zone de fibroză. Uneori sînt semnalate hemoragii prin descoperirea vaselor datorită atrofiei marcate a mucoasei. Alteori din endometru mai rămîne doar epiteliul de acoperire și cîteva cîmpuri de corion slab citogen;

— în alte cazuri este întîlnit aspectul de hiperplazie glandulo-chistică inactivă, cînd ultimele cicluri au fost anovulatorii, imagine la care în alte zone se alătură și aceea de endometru involutiv (glande atrofice cu epiteliu cubic) fără mitoze, fără

Scanned with OKEN Scanner

semne de activitate, corion fibros). Aspectul hiperplazic din acest tablou este denumit de Novak „hiperplazie regresivă";

— mai poate fi întîlnit tabloul de hiperplazie glandulo-chistică activă, aspect destul de frecvent în premenopauză, mai rar semnalat în climacterium și care denotă o activitate estrogenică crescută. Dacă endometrul nu regresează după cîteva luni, trebuie suspectate mai multe cauze printre care : existența unei tumori ovariene funcționale, prezența unei hiperplazii stromale corticale ovariene, administrarea de estrogeni sub formă deghizată (preparate antireumatismale, hipotensive, cosmetice etc.);

— alteori, alături de zone de endometru senil, regresiv, se găsesc cîmpuri de endometru normal, hiperplazic sau chiar polipoid. Prezența în climacterium a unui endometru hiperplazic trebuie interpretată mai curînd ca o formă atipică a hiperplaziei decît ca fiind determinat de foliculi persistenți.

ENDOMETRUL NORMAL BIFAZIC

Sub influența modificărilor endocrine și în ultimă instanță sub influența hormonilor ovarieni, endometrul uman adult, normal, prezintă o serie de transformări care vor constitui un ciclu cu durata medie de 28 de zile. Aceste transformări sînt dirijate la început de estrogeni iar în partea a doua a ciclului, de către estrogeni și progesteron. Modificările cele mai caracteristice sînt ale mucoasei din regiunea fundică. Aspectele nu sînt însă perfect identice în aceleași condiții, ele variind de la un caz la altul, de la un ciclu la altul și sînt deosebite după cum este examinat endometrul din zona superficială sau profundă. Cu toate aceste variații, se poate schematiza un ciclu de 28 de zile cu producerea ovulației în ziua a 14-a. Redăm cîteva scheme cu circulație mai mare în literatură.

R. Meyer și Novak (1958 și 1962) disting :

— o fază postmenstruală (7 zile);

— o fază intermediară (preovulatorie și postovulatorie) 14 zile ;

— o fază hemoragică cu descuamare și regenerare.

Moricard (1943) pledează pentru recunoașterea imprimării hormonale dintr-o secțiune de mucoasă uterină dependentă în primul rînd de acțiunea progesteronului. Spre exemplu :

— *Ziua 17* = stare foliculino-luteinică cu glicogen masiv;
— *Ziua 20* = stare foliculino-luteinică cu edem superficial;

Scanned with OKEN Scanner

— *Ziua 24—26* = stare foliculino-luteinică cu arteriole spiralate și spine conjunctive;
— *Ziua 26* = stare foliculino-luteinică cu transformare deciduiformă a stromei;
— *Ziua 26—27* = stare foliculino-luteinică premenstruală cu invazia celulelor mono- și polinucleare.

Witt (1963) sintetizează în clasificarea sa părerea autorilor germani (Hirtschmann și Adler, Schröder, R. Meyer—1930, Tietze—1952) în următoarele etape:

— faza proliferativă debutantă ziua 5—7;
— faza proliferativă mijlocie ziua 8—10;
— faza proliferativă avansată ziua 11—14;
— faza secretorie debutantă ziua 15—18;
— faza secretorie mijlocie ziua 19—23;
— faza secretorie avansată regresie debutantă 24—25;
avansată ischemică 26—27;
— faza menstruală descuamare ziua 28—2;
regenerare ziua 3—4.

O imagine foarte instructivă și documentată a unui ciclu de 28 de zile a fost prezentată de E. Philippe, J. Ritter, R. Renaud, R. Gandar (1965) care au analizat 10 endometre normale în fiecare zi a ciclului. Redăm sintetic rezultatele autorilor

Ziua 1 — **Endometru superficial:**

Glande — lumen strîmt, festonat.

Corion — zone aerate superficial, mai dense în profunzime, celular, amfofil, cu elemente predeciduale involuate, infiltrat cu mono- și polinucleare.

Vase — capilare și fante venoase numeroase, de calibru mic.

— **Endometru profund:**

Glande — dantelate, celule secretorii cu nucleu clar, oval, lumen cu vacuole voluminoase și resturi nucleare.

Corion — relativ aerat, rare limfocite, nuclei liberi.

Vase — capilare spiralate cu lumen neregulat și perete cu nuclei voluminoși.

Scanned with OKEN Scanner

Ziua 2 — **Endometru superficial :**

— Glande — glande involuate, epiteliu cubic, nesecretor, lumen colabat.
Corion — plaje clare și dense alternînd cu infiltrații limfoide și polinucleare.
Vase — capilare puțin aparente, fante venoase adesea dilatate.

— **Endometru profund :**

Glande — cu celule cilindrice înalte, cu o mică vacuolă apicală sau bazală în citoplasmă.
Corion — dens, bazofil, cu celule fuziforme, cu plaje aerate, fine fibre de reticulină.
Vase — arteriole spiralate cu nuclei voluminoși în perete.

Ziua 3 — **Endometru superficial :**

Glande — cilindrice înalte, nesecretante.
Corion — dens, bazofil, cu celule fuziforme.
Vase — spiralate, greu vizibile.

— **Endometru profund :**

Glande — parțial colabate, epiteliu cilindric cu vacuole apicale, material necrotic în lumen.
Corion — dens, cu celule bazofile.
Vase — capilare spiralate, șterse, cîmp vascular redus.

Ziua 4 — **Endometru superficial :**

Glande — suprafața endometrului neregulată, glande mici, epiteliu cilindro-cubic, nesecretor.
Corion — celule fuziforme, bazofile, cu plaje dense alternînd cu plaje aerate, clare, cu limite difuze. Se găsesc și celule reticulare și resturi celulare.
Vase — capilare imperfect spiralate cu fascicule de celule fuziforme din corionul înconjurător.

— **Endometru profund :**

Glande — epiteliu cilindric, ușor pseudostratificat, fără vacuole.
Corion — plaje laxe.
Vase — capilare imperfect spiralate.

Ziua 5 — **Endometru superficial :**

Glande — rare, rectilinii, strîmte, lumen rotund, epiteliu aparent inactiv.

Scanned with OKEN Scanner

Corion — citogen, lax, cu celule perpendiculare pe axul capilarelor.
Vase — capilare sinuoase.

— **Endometru profund :**
Glande — cu epiteliu cilindric înalt, cîteva resturi nucleare în lumen.
Corion — de densitate variabilă.
Vase — capilare sinuoase cu nuclei evidenți, excepțional capilare spiralate incomplet involuate. Aspect general de glande și corion liniștit.

Ziua 6 — Aspect general de mucoasă hipotrofică.
Corion — lax, celule dispuse în fascicule, în vîrtejuri perivasculare și pe planuri paralele cu suprafața. În profunzime nucleii se alungesc.

Ziua 7 — **Endometru superficial :**
Glande — mici, dispersate.
Corion — lax, cu vacuole în celulă, cu cîteva elemente limfoide perivasculare.
Vase — nesemnificative.

— **Endometru profund :**
Glande — epiteliu cilindric înalt, bine colorat, nuclei bazofili, alungiți, cu tendință la stratificare, cu o vacuolă PAS neg., infranucleară, fără să atingă bazala.
Corion — lax, celule cu nuclei polimorfi și citoplasmă puțină.
Vase — nesemnificative.

Ziua 8 — **Endometru superficial :**
Glande — celule cu tentă bazofilă, cu cîteva vacuole infranucleare PAS neg.
Corion — citogen, bogat, lax edematos, cu cîteva elemente limfoide.
Vase — nesemnificative.

— **Endometru profund :**
Glande — celule cu tentă bazofilă, cu pseudostratificare nucleară, cîteva mitoze.
Corion — lax, cu nuclei aproape uniformi.
Vase — nesemnificative.

Ziua 9 — **Endometru superficial :**
Glande — ca în ziua precedentă, cu bazofilia mai ac-

Scanned with OKEN Scanner

centuată și pseudostratificarea nucleilor în celulele glandulare.
Corion — ca în ziua precedentă.
Vase — axe capilare cu dublu strat celular în perete.

— **Endometru profund :**
Glande — epiteliu cilindric înalt, nuclei pseudostratificați, mitoze, majoritatea celulelor par ciliate.
Corion — nuclei uniformi, bazofili.
Vase — capilare cu perete cu dublu strat celular.

Ziua 10 — **Endometru superficial și profund :**
Glande — mai alungite, mai largi, epiteliul pseudostratificat, nuclei mai voluminoși, alungiți, cromatici și cu activitate mitotică crescută.
Corion — citogen, bazofil, cu mitoze.
Vase — fără modificări.

Ziua 11 — **Endometru superficial :**
Glande — ca în ziua a 10-a.
Corion — bogat în mitoze.
Vase — rețea capilară și venoasă bine dezvoltată cu aspect de arcade sub epiteliul de acoperire, pe alocuri lacuri sanguine cu axul mare paralel cu suprafața. Burjoane conjunctivo-vasculare pe suprafețe mari în afara glandelor.

— **Endometru profund :**
Glande — cu lumen puțin dilatat, epiteliu cu bazofilia ștearsă și tendința de aliniere nucleară.
Corion și vase — ca în zona superficială.

Ziua 12 — **Endometru superficial :**
Glande — lumen larg, celule cu citoplasmă bogată, nuclei slab bazofili, mai alungiți și mai aliniați.
Corion — citogen, aerat.
Vase — capilare și fante venoase individualizate.

— **Endometru profund :**
Glande — ca în zona superficială.
Corion — cîteva mitoze și cîteva spații clare fără afinitate tinctorială.
Vase — fără modificări.

Scanned with OKEN Scanner

Ziua 13 — **Endometru superficial şi profund :**
Glande — lumen larg, traiect puţin sinuos, epiteliu format din celule cilindrice, nucleu mai puţin bazofil, citoplasma abundentă mai ales apical şi cu marginea apicală bine delimitată. Între celule se găsesc cîteva limfocite migratoare şi cîteva celule în curs de necroză şi eliminare.
Corion — citogen, lax, vacuolar, în profunzime bogat în fante venoase.
Vase — fără modificări.

Ziua 14 — **Endometru superficial şi profund :**
Glande — asemănătoare cu ziua a13-a.
Corion — celule uniforme, bine diferenţiate, cu citoplasmă puţină, bogată substanţă fundamentală în care se găsesc cîteva fibre colagene.
Vase — capilare, fante venoase, lacuri sanguine bine reprezentate.

Ziua 15 — **Endometru superficial şi profund :**
Glande — sinuoase cu epiteliu cilindric înalt, nuclei alungiţi în zona medie, uneori cu vacuole subnucleare.
Corion — dens în suprafaţă, lax în profunzime.
Vase — fără modificări.

Ziua 16 — **Endometru superficial :**
Glande — sinuoase, cu lumen larg, epiteliu cilindric înalt, nuclei cromatici, vacuole de glicogen subnucleare, neregulat repartizate.
Corion — citogen, încă dens.
Vase — ca în ziua precedentă
— **Endometru profund :**
Glande — mai bogate în glicogen, nuclei pseudostratificaţi, uşor împinşi spre suprafaţă.
Corion — mai lax comparativ cu structurile superficiale.
Vase — fără modificări.

Ziua 17 — **Endometru omogen pe toată grosimea, toate elementele la fel ca în ziua 16 cu unele diferenţe** : vacuolele subnucleare sînt mai bogate şi mai neregulate, iar corionul este mai lax.

Scanned with OKEN Scanner

Ziua 18 — **Endometru superficial şi profund :**
Glande — cu lumen larg, nucleii se apropie de membrana bazală în unele glande, în altele se păstrează spaţiile subnucleare. Citoplasma apicală devine aparentă.
Corion — lax, citogen.
Vase — fără modificări.

Ziua 19 — **Endometru superficial şi profund :**
Glande — lumen larg, epiteliu cilindric înalt, nucleu bazal, citoplasma clară, bogată, marginea apicală bombată. Tinctorialitatea este în general scăzută. În celulele glandulare mai sînt vacuole supra- şi subnucleare. În glande se găseşte un produs de secreţie PAS şi mucicarmin pozitiv.
Corion — lax.
Vase — capilare bine vizibile.

Ziua 20 — **Endometru superficial :**
Glande — înmulţite, cu lumen larg, epiteliu cilindric, cu tinctorialitate redusă.
Corion — lax, cu zone de edem.
Vase — capilare bine vizibile, sinuoase, cu perete subţire.

— **Endometru profund :**
Glande — largi, epiteliu cilindric jos, extremitatea apicală bombată, nucleu bazal rotund, ovalar.
Corion — celule cu nucleu dens, neregulat, edem difuz, vacuole.
Vase — fără modificări.

Ziua 21 — **Endometru superficial şi profund :**
Glande — epiteliu bine colorat, cilindro-cubic, cu zone clare subnuclear, neglicogenic.
Corion — plaje întinse de edem care disociază corionul şi glandele.
Vase — nemodificate.

Ziua 22 — **Endometru superficial şi profund :**
Glande — cu epiteliu cilindro-cubic, nuclei bazali, rotunzi, lumen lărgit datorită secreţiei.
Corion — regresie parţială a edemului mai ales superficial.
Vase — capilare sinuoase, congestive.

Scanned with OKEN Scanner

Ziua 23 — **Endometru superficial :**
Glande — dilatate, cu epiteliu cubic, puțin plisat.
Corion — lax, fără edem.
Vase — nemodificate.
— **Endometru profund :**
Glande — dilatate, epiteliu cilindro-cubic, puțin plisat.
Corion — lax, fără edem, mai lax pericapilar.
Vase — fără modificări.

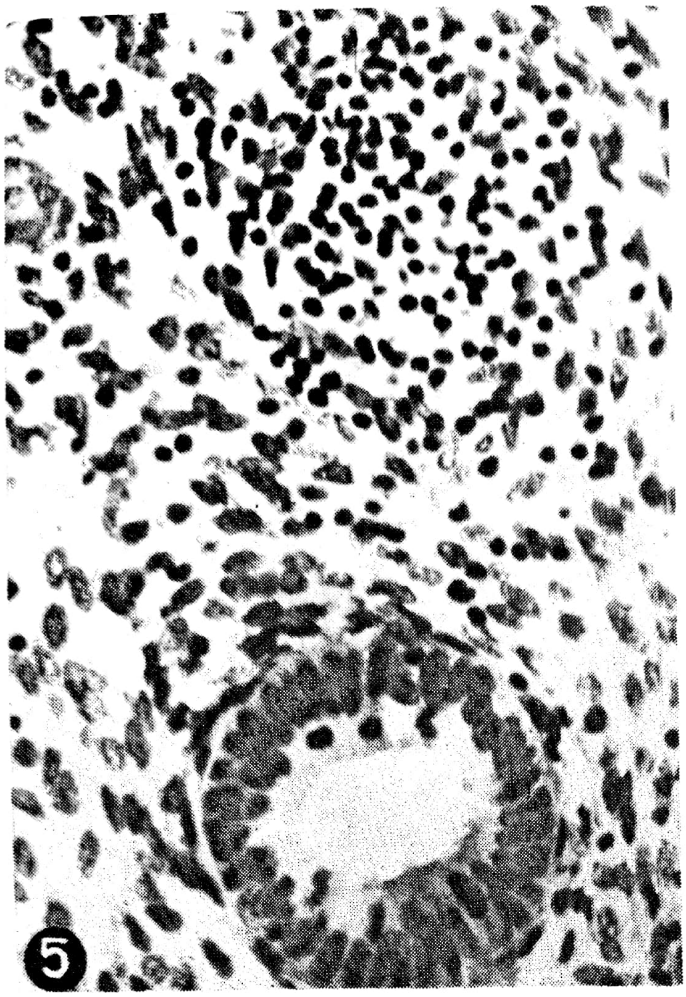
Ziua 24 — **Endometru superficial și profund :**
Glande — lumen larg, epiteliu cilindro-cubic, nuclei mici cu cîteva mici vacuole la marginea apicală pătrunzînd în lumen, glandele au peretele ușor plisat. În lumen se observă o secreție și resturi celulare.
Corion — aspect general de corion lax, clar.
Vase — în corionul profund se individualizează primele capilare spiralate, ele sînt înconjurate de un corion dens și se dispun sub formă de cîmpuri vasculare.

Ziua 25 — **Endometru superficial :**
Glande — perete plisat, cu spine conjunctive intratubulare incipiente, cîteva vacuole clare bombează în lumen, glandele se dispun pe teritorii care alternează cu teritorii de țesut conjunctiv vascular.
Corion — aspect de predecidualizare pericapilară.
Vase — sinusuri venoase dilatate, lacuri sanguine.
— **Endometru profund :**
Glande și corion — ca în zona superficială.
Vase — mai puțin evidente.

Ziua 26 — **Endometru superficial :**
Glande — dantelate, cu spini conjunctivi intraluminali, de mărimi diferite, după teritoriul examinat.
Corion — dens, prin prezența mono- și polinuclearelor, cu predecidualizare pericapilară și periglandulară.
Vase — capilare sinuoase.

Ziua 27 — **Endometru superficial și profund:**
Glande — dantelate, celule cu voluminoase vacuole apicale, uneori confluente. În glande apar

Scanned with OKEN Scanner



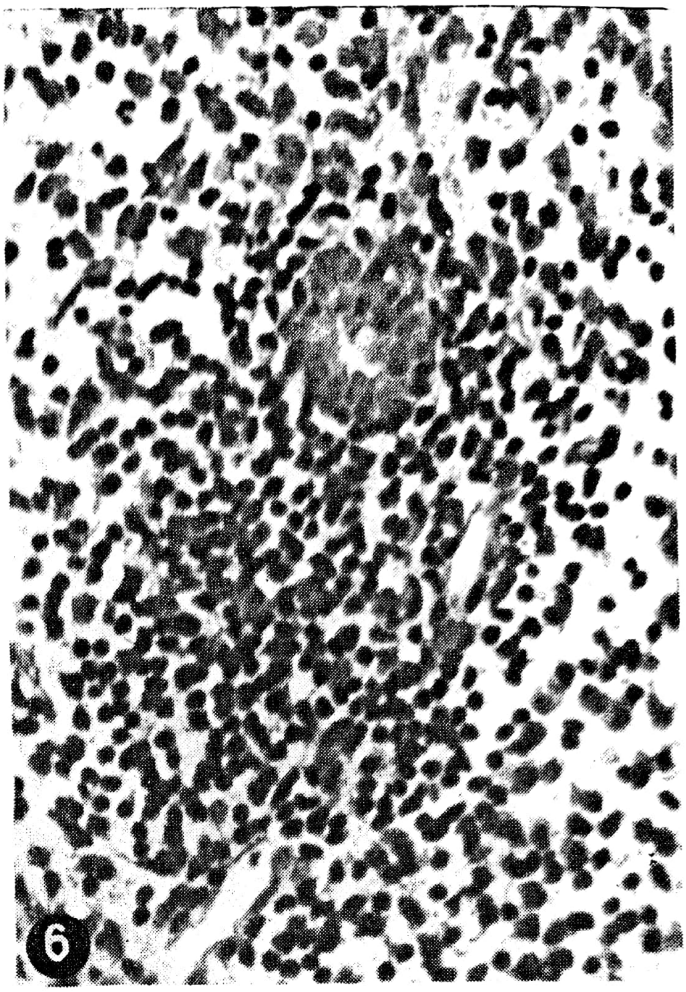


Fig. 5

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Aglomerări limfoide (delimitate) în stroma endometrului

Fig. 6

oc. 5 ×, ob. 3, col. H.E.
Aglomerări limfoide (nedelimitate) în stroma endometrului.

Fig. 7

Arteriole radiale cu formă arcuată, din stratul bazal al endometrului. (reprodus după Beilby J.O.W. – J. Obst. Gynec. Brit. Comw. 1970, 77, 8, 673–682)

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 8

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Endometru de nou născut (14 ore).

Fig. 9

oc. 5 ×, ob. 3, col. H.E.
Endometrul adult (ziua a 6-a), cu celule „palide".

Fig. 10

oc. 5 ×, ob. 3, col. H.E.
Endometru de menopauză (atrofic și chistic).

Fig. 11

Endometru uman normal bifazic (ziua 1–6) (repr. din „Le cycle endométrial normal biphasique", Philippe E., Ritter J., Renaud R., Gandar R. – Rev. Franc. Gynec. 1965, 60, 405–424).

Fig. 12

Endometru uman normal bifazic (ziua 7–12) (repr. din „Le cycle endométrial normal biphasique", Philippe E., Ritter J., Renaud R., Gandar R. – Rev. Franc. Gynec. 1965, 60, 405–424)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

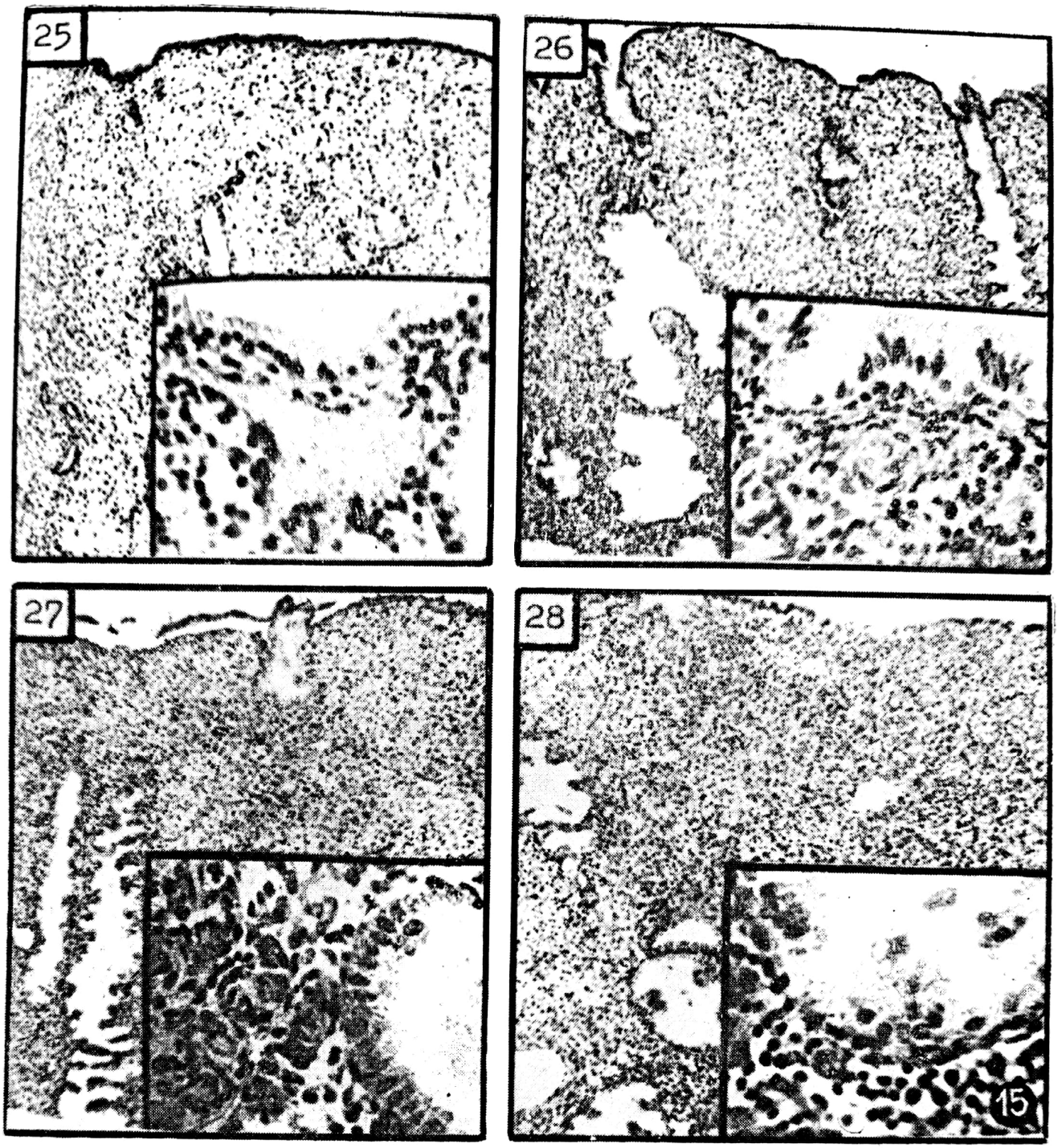


Fig. 13

Endometru uman normal bifazic (ziua 13–18)
(repr. din „Le cycle endométrial normal biphasique",
Philippe E., Ritter J., Renaud R., Gandar R. – Rev. Franc. Gynec.
1965, 60. 405–424)

Fig. 14

Endometru uman normal bifazic (ziua 19–24)
(repr. din „Le cycle endométrial normal biphasique", Philippe E., Ritter J.,
Renuad R., Gandar R. – Rev. Franc. Gynec. 1965, 60, 405–424)

Fig. 15

Endometru uman normal bifazic (ziua 25–28)
(repr. din „Le cycle endométrial normal biphasique", Philippe E., Ritter J.,
Renuad R., Gandar R. – Rev. Franc. Gynec. 1965, 60, 405–424)

Scanned with OKEN Scanner

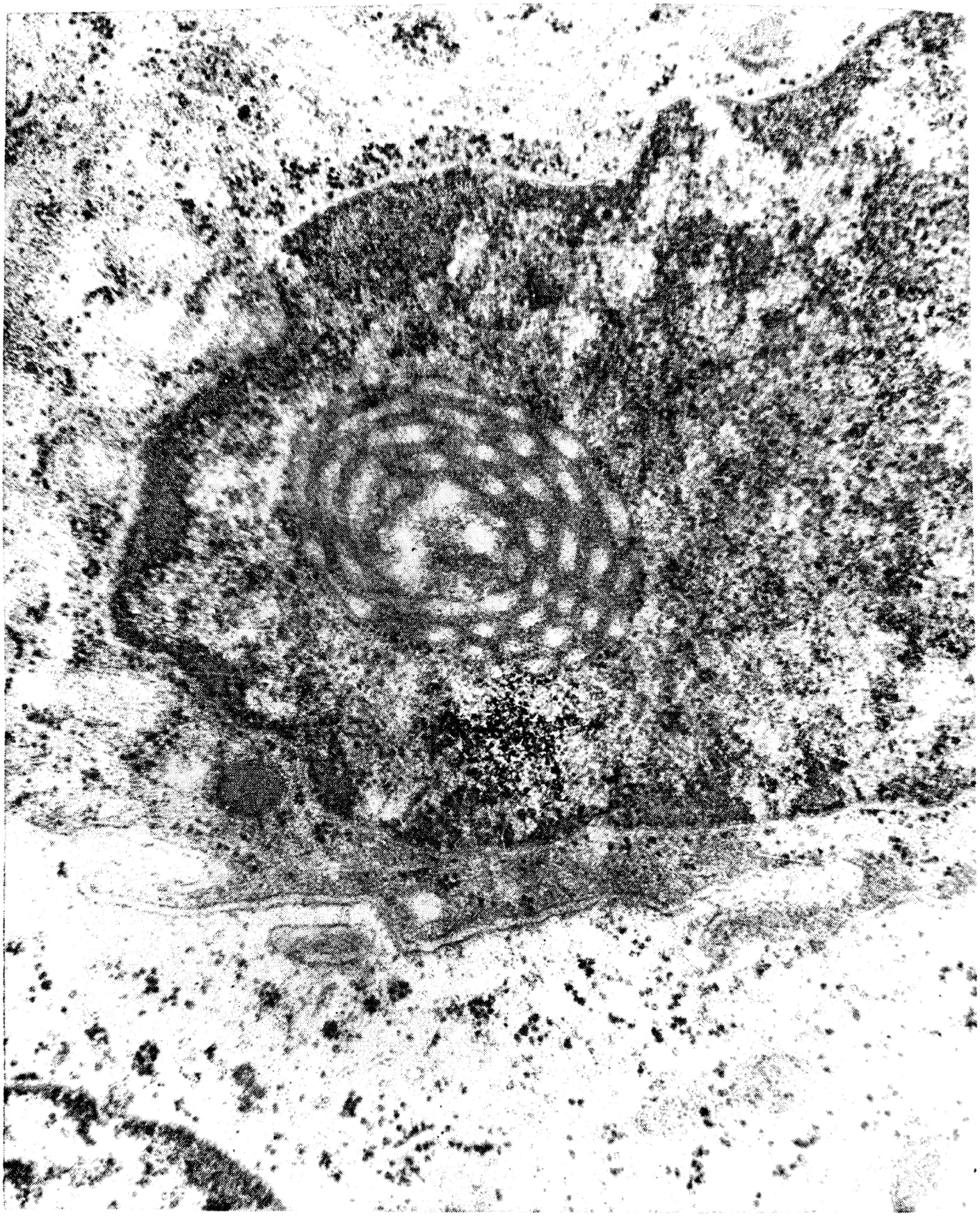


Fig. 16

Corp Clyman – sistem canalicular nucleolar, component ultrastructural normal în endometrul secretor între a 14-a – a 26-a zi a ciclului

Scanned with OKEN Scanner

nuclei culcați la piciorul celulelor cilindrice, aparținînd celulelor intermediare (descrise în capitolul de histologie).

Corion — plaje de predecidualizare, pe alocuri aspect găurit datorită necrozei unor celule izolate.

Vase — ca în ziua precedentă.

Ziua 28 — **Endometru superficial :**

Glande — plisate, cu lumen strîmt.

Corion — infiltrații bogate cu mononucleare și polinucleare, plaje clare de citoliză aproape de suprafață.

Vase — sinusuri venoase dilatate.

— **Endometru mijlociu :**

Glande — epiteliu plisat, pseudostratificat, asociere de necroză și regenerare celulară.

Corion — la fel ca în zona superficială.

Vase — capilare spiralate în regresie.

— **Endometru profund :**

Glande și corion — aspect de epiteliu secretant.

Trebuie reținut faptul că pe o secțiune de endometru diagnosticul se pune pe criteriul morfologic cel mai avansat. Stratul compact dă întotdeauna informații mai exacte. De asemenea este subliniat că faza foliculinică terminală prezintă cele mai mari variații cronologice.

Datele de histologie trebuie confruntate cu datele clinice pentru a se evita unele confuzii. În această ordine de idei este necesar să se facă diagnosticul diferențial între endometrul din următoarele zile și alte stări normale sau patologice cu care se pot crea confuzii :

— Endometrul din primele 4 zile și endometrita interstițială sau un proces gravidic.

— Endometrul din ziua 5—6 și un endometru hipotrofic.

— Endometrul din ziua 19 și un endometru din ziua 16 cu cîteva vacuole subnucleare.

— Endometrul din ziua 23—24 și un endometru slab secretor prin hipofoliculinie.

În legătură cu vacuolele subnucleare, trebuie reținut că existența lor în celulă are semnificație deosebită în diversele etape cercetate :

1. În ziua 5—7 există vacuole infranucleare identice precedentelor dar nu conțin glicogen și sînt socotite artefacte.

Scanned with OKEN Scanner

2. În ziua 7—9 se observă vacuole neregulate, disparate, ocupînd 1/10 din celulă (PAS și mucicarmin slab +) și se datoresc unei acțiuni estrogene.

3. În ziua 15—18 vacuolele sînt situate la limita bazalei (PAS +, carmin Best +) și sînt datorite unei activități luteale.

Pentru obținerea unui film corect al unui ciclu de 28 zile trebuie îndepărtați unii factori de eroare cum ar fi: alegerea locului prelevării (este indicat fundul uterului), adîncimea prelevării bioptice (stratul superficial sau profund), alegerea fixatorului și a tehnicii de prelucrare a fragmentelor. Nu trebuie uitați factorii de variabilitate individuală, dar cu acordarea unui anumit credit de la caz la caz.

Desfășurarea unui ciclu de 28 zile, așa cum a fost redat mai sus, este în cea mai mare parte acceptată de toți autorii, deși există încă unele disonanțe. Una dintre acestea se referă la perioada menstruală.

Se admite clasic că în endometrul secretor se găsesc în primele zile ale perioadei menstruale hematoame confluente și rupturi progresive de croron, urmate de o descuamare adesea importantă a endometrului. Această descuamare se produce, după unii autori, la nivelul stratului funcțional în totalitatea lui (Schröder — 1915, Bohnen — 1927, Meyer — 1930, Mozer și Israel — 1951, Tietze — 1952). Alți autori susțin că se descuamă stratul compact și numai o parte din stratul spongios (Novak și Te Linde — 1924, Bartelmez — 1957, Novak și Woodruff — 1962, Witt — 1963), în timp ce alții consideră că descuamarea se face parțial și inconstant și numai pe seama compactei (Rock-Garcia și Menkin — 1959, Rockenschaub — 1960, Mc Lennau și Rydell — 1965). Mai există încă un aspect nelămurit și anume: dacă se produce o descuamare totală sau dacă descuamarea este limitată și precedată de fenomene involutive de intensitate variabilă din care rezultă regresiunea unor structuri histologice. E. Philippe și col. (1966), într-un studiu pe piese operatorii sau prelevări bioptice, conchid că mucoasa uterină atinge o micșorare maximă în ziua a 2-a a ciclului și o grosime maximă în ziua a 28-a. Prin metoda determinărilor cantitative exprimată în procentaj între epiteliu glandular, lumen glandular, vase, nuclei de corion citogen și corion citogen restant, în toate zilele ciclului acești autori constată: o reducere a corionului citogen de la 8/10 în ziua a 26-a la 6/10 în ziua a 28-a, dar atinge 9/10 în ziua a 6-a:

Scanned with OKEN Scanner

— o predominanţă a nucleilor din corionul citogen asupra altor elemente din aceeaşi zonă între ziua 1—3;

— scăderea volumului nucleilor corionului citogen cu dimensiunile cele mai mici în ziua 27;

— scăderea substanţei intercelulare cu aspectul cel mai redus în ziua 2;

— scăderea vaselor şi a epiteliului glandular cu limitele cele mai mici în ziua 6;

— creşterea epiteliului glandular în ziua a 28-a prin supraîncărcare secretorie.

Aceste date pledează pentru o scădere progresivă dar decalată în timp a diverselor structuri endometriale, regresie care precede şi domină procesele de descuamare. Regresia menstruală a endometrului se face prin resorbţie de substanţă intercelulară şi printr-o citoliză difuză şi intensă fără distrucţia arhitecturii generale a endometrului.

Aceste aspecte se intrică cu cele ale procesului de regenerare endometrială. László şi Gaal (1969) prezintă aceleaşi faze cu o dinamică similară în sensul că activitatea normală a corpului galben încetînd, încetează şi secreţia epiteliului glandular, transformarea predeciduală a corionului şi creşterea vaselor spiralate. Corionul devine mai compact prin dispariţia edemului, glandele se ating între ele, celulele epiteliale sînt mai mici şi astfel mucoasa apare mai subţiată. În acest moment se produc spasme în vasele spiralate, spasme urmate de stază, diapedeză şi sîngerare (hematii + lichid de edem + epitelii descuamate) urmate de detaşarea mucoasei la limita dintre stratul bazal şi funcţional. Detaşarea se face gradat, din zona superficială către profunzime, procesul maxim fiind în ziua a 3-a cînd peretele uterin este descoperit, rămînînd doar cîteva tufe vasculare şi funduri glandulare. În vasele deschise se formează dopuri de fibrină, sîngerarea încetează şi începe procesul de regenerare a endometrului.

Novak şi Woodruff (1967) semnalează o situaţie mai particulară în care nu tot endometrul este constituit identic, astfel că zone din stratul funcţional conţin aspecte de endometru bazal, imatur, insensibil hormonal.

În faza premenstruală aceşte zone contrastează cu cele din jur care sînt în fază secretorie. Astfel de imagini au fost descrise de Novak şi Martzloff încă din 1924. Ele pot căpăta aspect polipoid la suprafaţa endometrului datorită structurii hiperplazice neciclice a mucoasei.

Scanned with OKEN Scanner

Imaginile acestea au fost întîlnite mai ales în uterele sîngerînde cu menstre prelungite, datorită porţiunilor de endometru asincrone în raport cu incitaţia hormonală ovariană.

Date detaliate în legătură cu mecanismul de producere a menstruaţiei şi sîngerării mucoasei uterine sînt prezentate în capitolul V şi VII.

Aspecte de microscopie electronică

Examenele de microscopie electronică ale endometrului uman normal bifazic au adus numeroase completări microscopiei optice şi au clarificat unele aspecte. Aceste cercetări au fost realizate independent în Franţa şi Italia, dar rezultatele studiilor au fost publicate în acelaşi an în ambele ţări — 1958 — şi au fost asemănătoare. În iulie 1958 R. Moricard a prezentat la congresul de la Bruxelles aspecte de ultrastructură a endometrului corporeal în faza foliculinică şi foliculino-luteinică, iar în noiembrie 1958 Lanzavechia şi Morano au publicat imagini asemănătoare. A urmat apoi o suită de publicaţii în diverse ţări: Borell, Nilson şi Westmann (1959), în Suedia, studiază aspectele electrono-optice ale endometrului, Hofmeister şi Schulz (1961) abordează aceeaşi problemă în Germania, Gompel (1962 şi 1964) în Belgia face o lucrare de control confirmînd date de ultrastructură prezentate încă din 1959, Themann (1963) studiază aceeaşi problemă în lucrarea „*Endometrul uman normal*", F. Moricard (1964) prezintă o sinteză a cercetărilor sale cu privire la aspectele electrono-optice ale ciclului normal endometrial, la un congres de endocrinologie din Beirut etc. (cit. R. şi F. Moricard 1964).

Pentru completarea datelor de microscopie optică am socotit util şi instructiv să redăm cîteva date principale de microscopie electronică.

Pentru celula glandulară endometrială ne-am condus după lucrările prezentate de F. Cavazos, J. A. Green, D. G. Hall şi F. V. Lucas (1967):

Microvili şi margine secretorie:

Ziua 5 — microvili uniformi, suprafaţa distală a celulei liberă de organite.

Ziua 10 — ca în ziua a 5-a.

Scanned with OKEN Scanner

Ziua 15 — microvili lărgiți, granule și vezicule în raport cu suprafața celulei și cu microvilii.
Ziua 20 — microvili plini, pseudostratificați, vezicule și granule abundente bombînd suprafața marginală a celulei.
Ziua 25 — microvili variați, subțiri și/sau îngroșați, ca în ziua 20, puține granule bombînd suprafața celulei.

Membrana celulară laterală :

Ziua 5 — netedă.
Ziua 10 — cîteva invaginații.
Ziua 15 — invaginații mai adînci.
Ziua 20 — creștere în complexitate mai ales la nivelul nucleului și a zonei bazale.
Ziua 25 — variabil.

Nucleul :

Ziua 5 — ovoid, cu contur neted, poziție bazală.
Ziua 10 — ovoid, contur mai puțin neted, poziție variabilă.
Ziua 15 — ovoid sau alungit, contur ondulat, poziție variabilă.
Ziua 20 — ovoid sau alungit, invaginații puțin adînci, poziție bazală.
Ziua 25 — ovoid, invaginații adînci, zbîrcit, poziție bazală.

Reticul endoplasmic rugos :

Ziua 5 — restrîns, sărăcăcios.
Ziua 10 — bine dezvoltat, asociat cu mitocondriile și cu membrana nucleară.
Ziua 15 — mult mai dezvoltat.
Ziua 20 — bine dezvoltat, dilatat, cu material fibrilar.
Ziua 25 — dezvoltat variabil, de obicei discret.

Mitocondria :

Ziua 5 — distribuție întîmplătoare, rotunde sau alungite, criste sărac dezvoltate, puține granule.
Ziua 10 — în grămezi asociate cu reticul endoplasmic, criste mai dezvoltate, puține granule.
Ziua 15 — rotunde, asociate cu reticul endoplasmic, criste bine dezvoltate, granule multe.
Ziua 20 — similar cu ziua 15, crește numărul de granule.
Ziua 25 — diferite, unele foarte mari, cu criste bine dezvoltate, puține granule.

Aparat Golgi :

Ziua 5 — sărac, cîteva cisterne turtite, puține granule.
Ziua 10 — creștere neînsemnată.

Scanned with OKEN Scanner

Ziua 15 — creştere importantă, numeroase vacuole în citoplasma distală.
Ziua 20 — dezvoltare maximă, numeroase vezicule, vacuole şi granule.
Ziua 25 — dezvoltare importantă dar regresie vizibilă.

Corpii granulaţi :
Ziua 5 — abundenţi, diversitate marcată.
Ziua 10 — descreştere marcată, conţinut variabil.
Ziua 15 — omogeni.
Ziua 20 — unii ca în ziua 15, alţii au un halou.
Ziua 25 — cresc ca număr şi ca pleomorfism.

Lizozomi giganţi :
Ziua 5 — prezenţi.
Ziua 10 — prezenţi.
Ziua 15 — prezenţi.
Ziua 20 — prezenţi.
Ziua 25 — prezenţi.

Microtubi :
Ziua 5 — puţini şi neorganizaţi.
Ziua 10 — cîteva formaţii în buchete, predominant în citoplasma bazală.
Ziua 15 — frecvente formaţii în buchete de la citoplasma bazală la aria Golgi.
Ziua 20 — dezvoltare mare în citoplasma apicală.
Ziua 25 — dezvoltare variabilă, microtubi scurţi, buchete subţiri în citoplasmă.

Glicogen :
Ziua 5 — mici depozite rare şi izolate.
Ziua 10 — puţine depozite izolate în citoplasma bazală.
Ziua 15 — depozite frecvente în citoplasma bazală şi în alte părţi.
Ziua 20 — depozite frecvente în citoplasma bazală şi apicală.
Ziua 25 — variabil, uneori largi depozite în citoplasma apicală.

Depozite de lipide :
Ziua 5 — abundente.
Ziua 10 — descreştere marcată.
Ziua 15 — mai rare.
Ziua 20 — rare.
Ziua 25 — cîteva depozite.

Scanned with OKEN Scanner

Lamele inelate :

Ziua 5 — prezente.
Ziua 10 — prezente.
Ziua 15 — prezente.
Ziua 20 — absente.
Ziua 25 — absente.

Ribozomi liberi :

Ziua 5 — răzleți.
Ziua 10 — abundenți.
Ziua 15 — foarte abundenți.
Ziua 20 — scăzuți.
Ziua 25 — variabil.

Pentru celula stromală endometrială, datele de ultrastructură publicate de E. C. Wienke, F. Cavazos, D. G. Hall și F. V. Lucas (1968) sînt următoarele :

Nucleu :

Ziua 5 — ovoid, cu membrana netedă.
Ziua 10 — alungit, cu contur neregulat.
Ziua 15 — ovoid cu contur ondulant.
Ziua 20 — alungit, cu membrana nucleară ondulată.
Ziua 25 — (zona superficială) ovoid, ușor ondulat.
(zona profundă) ca în ziua 20.

Mitocondrii :

Ziua 5 — număr redus, criste puține, localizate paranuclear.
Ziua 10 — neschimbat.
Ziua 15 — număr crescut, aspect matur, alungite, criste lungi.
Ziua 20 — creștere numerică neînsemnată, criste lungi.
Ziua 25 — (zona superficială) creștere numerică, criste numeroase.
(zona profundă) ca în ziua 20.

Reticul endoplasmic rugos :

Ziua 5 — puțin, lamele și vacuole asociate cu mitocondrii.
Ziua 10 — dezvoltare minoră asociată cu mitocondrii.
Ziua 15 — creștere în totalitate, cisterne dilatate cu material granular și fibrilar.
Ziua 20 — bine dezvoltat, predomină tipul vacuolar.
Ziua 25 — (zona superficială) bine dezvoltat, localizat difuz.
(zona profundă) ca în ziua 20.

Aparat Golgi :

Ziua 5 — slab dezvoltat, cîteva lamele și granule cu localizare paranucleară.
Ziua 10 — dezvoltarene însemnată în lamele și vezicule paranuclear.

Scanned with OKEN Scanner

Ziua 15 — dezvoltare moderată în granule și vezicule.
Ziua 20 — bine dezvoltate, vezicule, vacuole, granule, distribuție întinsă.
Ziua 25 — (zona superficială) creștere marcată ; vacuole, vezicule, granule, în toată citoplasma.
(zona profundă) ca în ziua 20.

Reticul endoplasmic neted :

Ziua 5 — rar, format din vacuole.
Ziua 10 — dezvoltat în relație cu marginea de condensare.
Ziua 15 — ca în ziua 10.
Ziua 20 — mult dezvoltat, nu poate fi separat de aparatul Golgi.
Ziua 25 — (zona superficială) dezvoltare mare, nu se distinge de aparatul Golgi.
(zona profundă) ca în ziua 20.

Lizozomi :

Ziua 5 — puțini.
Ziua 10 — dezvoltare numerică neînsemnată.
Ziua 15 — neschimbați ca număr, cu material colagen.
Ziua 20 — ca în ziua 15.
Ziua 25 — (zona superficială) dezvoltare moderată, fibre colagene.
(zona profundă) ca în ziua 20.

Corpi multiveziculari :

Ziua 5 — rari.
Ziua 10 — cîțiva prezenți.
Ziua 15 — cîțiva au material asemeni colagenului.
Ziua 20 — ca în ziua 15.
Ziua 25 — (zona superficială) dezvoltare moderată.
(zona profundă) ca în ziua 20.

Ribozomi :

Ziua 5 — minimi, de tip liberi.
Ziua 10 — sporiți numeric.
Ziua 15 — număr mare de poliribozomi, mai ales la baza celulei .
Ziua 20 — predomină tipul poliribozomal.
Ziua 25 — neschimbați.

Glicogen :

Ziua 5 — absent.
Ziua 10 — absent.
Ziua 15 — absent.
Ziua 20 — depozite mari.
Ziua 25 — (zona superficială) prezent dar descrescînd.
(zona profundă) descreștere neînsemnată.

Scanned with OKEN Scanner

Ocazional celula stromală prezintă o membrană neregulată denumită de Yardley și col. (cit. Wienke — 1968) „margine de condensare". În cîteva celule se găsesc unele incluzii citoplasmatice fibrilare de 650 Å, caracteristice pentru colagen fibrilar. Aceste elemente variază și ele în cursul ciclului:

Ziua 5 — ocazional margine de condensare și membrană limitantă din fibre de colagen.

Ziua 10 — ca în ziua 5.

Ziua 15 — largi procese celulare conținînd poliribozomi și vacuole netede, colagenul numai ca membrană limitantă.

Ziua 20 — membrană celulară intactă, marginea de condensare nu este vizibilă, ocazional membrană limitantă de colagen.

Ziua 25 — membrană celulară intactă, fără margine de condensare, colagen intracelular predominant pe membrana limitantă.

Din aceste date reiese că celula stromală endometrială începe să se diferențieze către fibroblast din ziua 10, în ziua 20 trăsătura proliferativă a dispărut și structura fibroblastică este realizată, iar în ziua 25 celula stromală superficială a devenit celulă predeciduală.

Arteriolele spiralate reprezintă al treilea element în constituția endometrului. Ele sînt deosebit de sensibile la influențele hormonale și au un rol aparte în evoluția bifazică a endometrului. Datele de microscopie electronică prezentate în 1964 de M. Ancla și J. de Brux cu privire la structura celulei endoteliale și a celulei musculare în faza postovulatorie ne aduc următoarele aspecte:

CE — celula endotelială; CM — celula musculară.

Sistemul Golgi:

CE — bine dezvoltat.

CM — sau foarte proeminent, sau de nerecunoscut.

Ribozomi liberi:

CE — abundenți.

CM — abundenți.

Lamele ergastoplasmice:

CE — mai mult sau mai puțin dilatate.

CM — abundente.

Mitocondrii:

CE — diametrul 0,5 — 1.

Scanned with OKEN Scanner

CM — nu prea numeroase.

Vezicule de pinocitoză :

CE — în continuare cu membrana citoplasmei.

CM — inegal repartizate raportat la starea de contracţie.

Reticul endoplasmatic:

CE — în cantitate variabilă.

CM — sau foarte proeminent, sau de nerecunoscut.

Fibre cu dispoziţie fasciculată:

CE — aspecte particulare în citoplasmă.

CM — aspecte de miofibrile.

Membrana superficială :

CE — netedă sau puţin sinuoasă, cu scurte vilozităţi la nivelul zonelor de contact.

CM — celule intim alăturate.

În rezumat, structura electronooptică a arteriolelor spiralate este superpozabilă altor structuri arteriolare de la alte nivele. Se remarcă totuşi o bogăţie a elementelor figurate din endotelii, cu predominanţa ribozomilor liberi, ceea ce indică implicaţia endoteliului — eventual numai pentru această fază — în metabolismul proteic activ. Unii autori mai consideră că ergastoplasma organizată (lamele şi granulaţii) ar fi asociată la sinteza secreţiilor, iar granulaţiile de ARN izolate (observate în cantitate mare în celulele tinere) intervin în elaborarea proteinelor de creştere celulară. Abundenţa de ribozomi în celula endotelială s-ar datora necesităţii creşterii arteriolelor pentru pregătirea endometrului din faza secretorie. Tot în endoteliu se observă o ţesătură fibrilară mai deosebită decît cea întîlnită în celulele vasculare din alte zone şi care evocă structuri mioide. Aceste formaţiuni ridică problema potenţelor metaplazice ale celulelor endoteliale sau, altfel spus, a pluripotenţelor celulelor endoteliale tinere care, după autori mai vechi, ar fi capabile în perioada embrionară să se dediferenţieze în elemente sanguine, macrofage, fibroblaste, celule musculare — în condiţii normale şi patologice.

Prin analogie, la solicitările unui endometru adult, angiogeneza rapidă şi reînnoită cu fiecare ciclu menstrual, ar buscula puţin specializarea dar fără a se abate prea mult de la obişnuit.

În afara acestor aspecte, au mai fost descrise formaţiuni a căror semnificaţie rămîne încă sub semnul ipotezelor, dar care au îmbogăţit zestrea histologică clasică. Dintre acestea fac parte aşa-numiţii „corpi Clyman" (M. Ancla, J. de Brux, Belaisch şi

Scanned with OKEN Scanner

R. Musset (1964)) care sînt niște corpusculi particulari, rotunjiți, cu diametrul de 0,5—1 Å, formați dintr-un sistem de tubi sau de canalicule cu dispoziție concentrică sau paralelă, limitați de o membrană osmiofilă și putînd stabili anastomoze între ei. Acești tubi sînt curbați astfel că apar — după cum sînt secționați — ca un arc sau ca un fagure. Corpii Clyman au fost văzuți numai în nucleii celulelor glandulare, niciodată în citoplasmă sau în celulele stromale și numai în faza progestativă. Ei pot stabili contacte cu membrana nucleară internă, nucleol și citoplasmă. Clyman crede că acești corpi sînt martorii ovulației, deoarece ei sînt vizibili între a 14-a—a 26-a zi a ciclului.

Ancla și col. cred că prezența lor este legată numai de acțiunea dominantă a progesteronului sau a unuia dintre produsele de înlocuire ale acestuia. Diagnosticul diferențial se face cu incluziile nucleare din unele stări patologice (mai ales tumorale) sau cu invaginațiile citoplasmice individualizate în masa nucleară. În ambele situații, însă, nu există o structură precisă ca aceea a corpilor Clyman. Din cauza raporturilor cu nucleolul, cu membrana nucleară și citoplasma, se poate avansa ideea că acești corpi intervin în reglarea metabolismului internucleo-citoplasmic. Una din fazele cele mai importante în activitatea celulei cilindrice glandulare endometriale este aceea în care, celula, încărcată masiv cu glucide sub formă de glicogen acumulat la polul bazal, ajunge, după un anumit interval, să posede o cantitate de mucopolizaharide la polul apical, compuși pe care îi va elimina în lumen, toată acțiunea fiind indusă și controlată de hormonii ovarieni. R. Cartier și R. Moricard (1959) au studiat această fază într-o lucrare de microscopie electronică.

Analiza fină a structurilor celulare a arătat modificări deosebite în special în faza luteinică. Printre cele mai importante s-au remarcat o serie de discontinuități (orificii) în cristele mitocondriilor din a 16-a zi și crearea unor spații clare între criste, acestea din urmă fiind interpretate drept locuri de acumulare a glicogenului. În această perioadă, mitocondriile sînt mărite de volum și par să fie sediul metabolismului glucidic, probabil al glucozei, care va fi polimerizată în glicogen și excretată apoi în zona clară, bazală, a celulei cilindrice, cu titlul de acumulare provizorie.

Sînt remarcate apoi modificări ale aparatului Golgi și apariția unei excreții mucoide la polul apical al celulei. Autorii subliniază că „în faza foliculino-luteinică cu glicogen masiv bazal,

Scanned with OKEN Scanner

există relații topografice între ergastoplasmă, creșterea taliei unor mitocondrii (pot atinge 1 000 milimicroni pe diametrul transvers) și încărcarea glicogenică".

În acest stadiu zona Golgi supranucleară este relativ condensată. În stadiul foliculino-luteinic cu excreție, zona Golgi nu mai este condensată și polul apical al celulei este plin cu vezicule clare care par că se dispersează în lumenul glandular. Aceste vezicule sînt foarte probabil „grăunțe de secreție". Toată această activitate este contemporană formării corpului galben.

F. Cavazos și col. (1966), cercetînd sistemul microtubular intracitoplasmatic al celulei cilindrice endometriale, sistem care este foarte extins în timpul ciclului menstrual, subliniază că acesta are strînse relații cu corpii granuloși și se întreabă dacă formațiunile amintite nu au vreun rol în transportul glicogenului.

Nu putem încheia acest capitol fără a aminti cîteva cuvinte despre lizozomi care, după opinia lui Bitenski și Cohen, funcționează ca mecanism de dezintoxicare a celulei. Ei acumulează substanțe toxice, proces care duce la ruperea membranei lizozomale și provoacă scurgerea de enzime proteolitice (fosfataza acidă, catepsina, ribonucleoza acidă, beta-glucuronidaza) și duce în final la moartea celulei.

F. Cavazos și T. V. Lucas mai notează că lizozomii se observă mai ales în faza proliferativă.

Lucrările lui Z. Szarvas (1973) confirmă faptul că numărul lizozomilor crește sub influența estrogenilor și se reduce numeric și ca integritate, sub influența progesteronului. Estrogenii stabilizează membrana lizozomală, în timp ce progesteronul îi afectează permeabilitatea, iar enzimele conținute, inactive pînă atunci, trec în citoplasmă și devin active.

BIBLIOGRAFIE

Albertini (von)—*Histologische Geschwulstdiagnostik*. G. Thieme, Stuttgart, 1955.
Baggish M. S., Panerstein C. J., Woodruff J. D. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1967, 4, 99, 459—465.
Bartelemez G. W. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1957, 74, 931.
Behrene *(cit. Rahn u. Nebel)* — *Zbl. für Gynäk.* 1965, 22, 737.
Bret J., Dupperat B. — *Gynec. Obst.* 1948, 47, 3, 349.
Brux (de) J.: *Histopathologie gynécologique*. Masson. Paris, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL III

DATE DE HISTOCHIMIE ŞI BIOCHIMIE

Studii foarte laborioase de cito- şi histochimie au arătat că endometrul nu este numai o structură propice pentru fertilizare, ci prin metabolismul său complicat participă la nidarea oului fertilizat, la nutriţia şi dezvoltarea sa. Acelaşi metabolism, şi în particular metabolismul glucidelor, este o sursă de energie pentru creşterea şi modificările ciclice ale endometrului. Rezultatele diverselor cercetări asupra activităţii histochimice ale endometrului nu au fost întotdeauna concordante, dar ele au subliniat faptul că această activitate se desfăşoară sub acţiunea hormonilor steroizi din cuplul estrogen—progesteron. Cea mai bună dovadă sînt imaginile obţinute în endometrul de menopauză cînd influenţa ovarului este mult scăzută sau dispărută. Prin dezechilibrele metabolice endometriale se încearcă să se explice astăzi o serie de dezordini hormonale cum ar fi: sterilitatea (metabolismul glucidelor), hiperplazia severă de endometru sau apariţia cancerului (metabolismul grăsimilor). În cele ce urmează vom încerca să reproducem sintetic datele culese din literatură. Pentru fosfataza alcalină, fosfataza acidă ATP-aza, 5-nucleotidaza, esteraza şi succindehidrogenaza în faza activă şi în postmenopauză ne-am condus după datele publicate de F. S. Mansour şi A. F. Baradi în 1967 (Tabel nr. 1).

Nu toţi autorii au obţinut aceste rezultate. De exemplu, Hughes şi colab. (1963) notează că fosfataza alcalină este prezentă în tot cursul ciclului, în faza proliferativă este dispusă în epiteliul glandular, endoteliul arteriolar şi nucleii leucocitelor. În jurul datei ovulaţiei, fosfataza alcalină contribuie la creşterea permeabilităţii membranei celulare pentru a uşura eliminarea glicogenului în lumen. Tot după Hughes, fosfataza acidă, care este mai abundentă în faza secretorie, se găseşte numai în lizozomi

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. 1 Date de histochimie în endometrul normal bifazic și în endometrul de menopauză

	ENDOMETRUL NORMAL BIFAZIC			ENDOMETRUL DE MENOPAUZĂ								
Fosfataza alcalină	Faza prolif.	Faza secret.	Mnstr.	Atrofie senilă			Endometru chistic.			Endometru hiperplazic		
				glandă	stromă	vas	glandă	stromă	vas	glandă	stromă	vas
	++			+	—	—	—	—	+	+++	—	+
Fosfataza acidă	+	++++	+	+/—	+	—	—	+	—	+	+	—
Adenozin trifosfatază	+ ++ vas	+++ — vas		+	—	+/—	+/—	—	—	+	—	+/—
5-nucleotidaza	+ — vas	+++ — vas		+	—	—	+/—	—	—	+	—	—
Esteraza	++	+++		+	+++	—	±	+++	—	+	+++	—
Succin dehidrogenaza	+++ (apical. cel.)	++ (distal în celulă)		+/—	—		+/—	—		+++	—	
Lipide neesterificate	++++	++										
Lipide esterificate	++	++++										
Mucopolizahar. neutre și acide		+++										
Ac. hialuronic		+++										
Mucoproteine		+++										
A. R. N.	+++	±										

Scanned with OKEN Scanner

și deosebit de activă în membranele lizozomale. Jones, Wade și Goldberg (1952) au raportat o activitate înaltă a ATP-azei în vasele sanguine mici și stromă în timpul ciclului. După acești autori ATP-aza este crescută în faza proliferativă și scăzută în faza secretorie.

Wachstein și Meisel (1957) au demonstrat dimpotrivă o activitate crescută a ATP-azei în faza secretorie și scăzută în faza proliferativă.

McKay și col. (1956) nu au găsit diferențe marcate între faza proliferativă și secretorie în ce privește esterazele nespecifice. Tot McKay (1950) raportează că în faza proliferativă a ciclului se observă largi cîmpuri de ribonucleoproteine, fosfataze alcaline, glicogen și glicoproteine.

Dececco, Salme și Pepino găsesc succindehidrogenaza crescută în faza proliferativă, maximă la ovulație și în descreștere în faza secretorie. Rafael Garcia Bunnel și David Brandes (1966) au găsit fosfataza acidă moderată în faza proliferativă, intensă în faza secretorie timpurie și medie și scăzută în fazele secretorie tardivă și menstruală. Din datele acestor autori reiese că esterazele nespecifice au fost scăzute în tot cursul ciclului. Faptul că reacțiile pot fi inegale de la o glandă la alta sau egale de la o celulă la alta se poate explica prin gradul de receptivitate a stimulilor hormonali, variabil în diversele părți ale endometrului.

J. P. Gantray și col. (1969) au arătat că estrogenii intervin în metabolismul acizilor nucleici prin ARN-polimeraza. Stein și col. (1951), Papadia și col. (1962) au găsit ARN crescut în prima parte a ciclului. Tot în faza proliferativă a fost găsită crescută sinteza proteinelor. S. J. Gross (1964) pe studiul a 55 cazuri găsește că faza proliferativă este caracterizată prin prezența unei cantități mari de acid ribonucleic și fosfatază alcalină, printr-o scădere a fosfamidazei, fosfatazei acide, esterazei nespecifice, glicogenului și glicoproteinelor. În schimb, endometrul secretor se caracterizează prin creșterea esterazelor nespecifice, a fosfatazei acide, glicogenului, glicoproteinelor și fosfamidazei și prin scăderea ARN și a fosfatazei alcaline. Cercetările lui Hughes au demonstrat că prezența acizilor nucleici poate fi evidențiată cu acridin-orange în microscopia cu fluorescență (ARN din citoplasmă și nucleoli apare fluorescent în orange iar ADN din nucleu apare fluorescent în galben).

Scanned with OKEN Scanner

Celulele stromale conţin ambii acizi cu o creştere a ARN după ovulaţie (maximum a 17-a —a 22-a zi). Mucopolizaharidele neutre şi acide precum şi acidul hialuronic sînt crescute în faza secretorie (Papadia şi col. — 1962). Mucoproteinele au fost examinate de Pali şi col. (1952) care le-au găsit în cantităţi crescute atît în celula glandulară cît şi în celula stromală în faza secretorie.

Un subiect de controversă a fost şi metacromazia endometrului. McKay (1950), la coloraţia cu albastru de toluidină, a considerat că substanţele metacromatice sînt ribonucleoproteine. Wisloczky şi Dempsey (1939) le-au interpretat drept mucopolizaharide, iar Holmgren şi Wilander (1937) au crezut că sînt acid condroitin sulfuric.

Studiul **lipidelor** endometrului a adus o serie de date interesante. Cercetările în această privinţă nu sînt noi: încă din 1896 Westphalen a descris pentru prima dată prezenţa de lipide în endometrul uman. Aschheim (1915) a afirmat că 80% din endometrele umane conţin grăsimi în faza menstruală. Froboese (1924) găseşte o concordanţă între fluctuaţiile lipidelor uterine şi schimbările proteinelor uterine. Gillman (1941) subliniază că cea mai abundentă cantitate de grăsimi uterine se găseşte între a 21-a —a 25-a zi a ciclului. Black, Heyne şi Gillman (1941) afirmă că trebuie să existe un echilibru între estrogeni şi progesteron pentru a se realiza depuneri de grăsimi în uter, situaţie în care colorarea lipidelor ar putea fi utilizată în determinarea activităţii progesteronului. Colorarea lipidelor este condiţionată atît de concentraţia lor cît şi de starea lor fizico-chimică. În orice caz, după părerea lui Beack şi col., coloraţia Sudan nu este cea mai indicată pentru evidenţierea lipidelor în endometru. Dimpotrivă, într-o lucrare mai recentă semnată de J. M. Craig şi Sara Danziger (1965) este utilizată coloraţia cu Sudan şi se afirmă că în faza secretorie tîrzie lipidele sînt crescute difuz şi apar sub formă de particule fine în toată celula, atît supranuclear dar mai ales subnuclear.

În faza menstruală lumenul glandular este plin cu un material sudanofil. În stromă se găsesc celule Sudan pozitive în zona superficială din faza menstruală tîrzie şi proliferativă timpurie. Grăsimile sînt foarte evidente în ziua a 25-a — a 28-a sub formă de fine granule în celulele predeciduale. În endometrul hiperplazic, grăsimile sînt uşor crescute în epiteliu. În sarcina tînără epiteliul glandular este intens sudanofil iar stroma negativă. Fosfolipidele se găsesc la fel în decidua tînără ca şi în endometrul proliferativ.

Scanned with OKEN Scanner

Van Dyke și Chen (1940) găsesc că grăsimile neutre totale sînt în cantitatea cea mai mare în faza luteală în uterul de maimuță. McClennan și Kolts (1953) au aceleași rezultate pentru endometrul uman. Borell (1952), vorbind despre influența hormonilor ovarieni în metabolismul acizilor nucleici și a fosfolipidelor (în uterul de iepuroaică) demonstrează că în timpul fazei luteale fosfatul radioactiv este încorporat în fosfolipidele endometriale. Emmelot și Bosch (1954), studiind acțiunea estrogenilor în biosinteza lipidelor cu acetat-1-C^{14}, au observat că efectul cel mai important se obține cu 17 β-estriol iar cel mai slab cu estriol. Davis și Alden (1959), tot experimental, au arătat că tratamentul cu estrogeni produce o semnificativă scădere în concentrația grăsimilor neutre și o creștere a concentrației fosfolipidelor, în timp ce progesteronul produce o creștere a grăsimilor osmiofile (la nivelul endometrului). Goswami și col. (1963) au analizat în endometrul de șoricioaică lipidele totale, trigliceridele, esterii sterolici, esterii liberi și fosfolipidele și au arătat că cea mai importantă creștere în concentrație este a fosfolipidelor în timpul estrului. Aizowa și Mueller (1961) au evaluat pe uterul de șobolan efectul estrogenilor asupra biosintezei lipidelor, utilizînd P^{32} și C^{14}. Ei au constatat că estradiolul stimulează încorporarea de acetat-1-C^{14} în grăsimile acide, colesterol și alți constituenți ai fracțiunilor nesaponificabile din segmentele uterine. Gorski și Nicolette (1963), utilizînd P^{32}, au evidențiat in vivo ARN și sinteza fosfolipidelor în fracțiuni subcelulare la tratamentul cu estradiol a uterului de șobolancă.

Primele date asupra biosintezei lipidelor în endometrul uman au fost raportate de J. A. Merill și N. T. Werthessen (1966) care au utilizat acetat-1-C^{14}. Datele preliminare obținute pe endometrul uman au arătat că biosinteza lipidelor variază în timpul ciclului menstrual caracterizîndu-se printr-o încorporare importantă de lipide totale, fosfolipide și trigliceride în timpul fazei proliferative și o încorporare mai redusă în faza secretorie. Încorporarea de C^{14} în esteri sterolici este nesemnificativă. Lipidele neesterificate se sintetizează mai mult în faza proliferativă decît în cea secretorie. Cea mai mare sinteză lipidică este dată de acizii grași cu esterificare promptă, iar proporția de lipide totale esterificate este mai mare în faza secretorie decît în cea proliferativă. László și Gaál (1969) conchid din literatura cercetată, că lipidele au un conținut mai ridicat în faza premenstruală (în endo-

Scanned with OKEN Scanner

metru) și că ele ar avea un rol în inhibiția și suprimarea sîngelui menstrual.

Metabolismul **glucidelor.** Studii atente de histo- și citochimie ale celulei endometriale au arătat că aceasta prezintă o activitate metabolică și secretorie cu atît mai intensă cu cît se apropie ziua ovulației, în ceea ce privește metabolismul glucidelor, a proteinelor, a acizilor nucleici și a grăsimilor. Această activitate este determinată și dirijată de ovar. Metabolismul glucidelor este unul din cele mai importante și în care celula endometrială are un rol deosebit.

Glucoza, forma sub care glucidele apar în celula endometrială, nu poate fi utilizată ca atare. Ea suferă o reacție de fosforilare și se transformă în glucoză-6-fosfat. Catalizorul acestei reacții este hexochinaza — o enzimă prezentă în membrana celulară. O dată produsă, glucoza-6-fosfat va fi utilizată pentru producere de energie, sinteza proteinelor, a acizilor nucleici, lipogeneză și producerea de glicogen de rezervă. Această transformare în glicogen, necesară pregătirii endometrului pentru implantarea oului fertilizat, se poate face pe mai multe căi. Una din ele este aceea în care, plecînd de la glucoză se ajunge la glicogen prin intervenția glicogen-sintetazei. Glicogen-sintetaza se găsește sub două forme: forma D (formă dependentă) care este activă în prezența glucozei-6-fosfat și forma I (forma independentă) care este puternic activă chiar în absența glucozei-6-fosfat.

Prin acest procedeu se cumulează glicogen în celula endometrială pentru a facilita implantarea oului fertilizat.

Un al doilea mod de transformare a glucozei este calea Embden-Meyerhof, în care, plecîndu-se de la glucoză-6-fosfat se ajunge, printr-o serie de intermediari, la acid piruvic. Evoluția acidului piruvic diferă în funcție de starea aerobă sau anaerobă în care se găsește țesutul. În aerobioză, acidul piruvic suferă o decarboxilare oxidativă înaintea intrării în ciclul Krebs care constituie calea metabolică fundamentală a oxidației celulare. Enzimele participante la acest mecanism au fost identificate la nivelul mitocondriei. Nucleul celular pare să prezinte de asemenea o glicoliză destul de activă. Ciclul Krebs produce în final energie sub formă de adenozin-trifosfat (ATP).

Este interesant de notat că din cele 686.000 calorii conținute în molecula gram de glucoză, în degradarea oxibiotică, circa 266.000 calorii sînt folosite de celulă prin formarea de ATP.

Scanned with OKEN Scanner

Această energie este întrebuințată în funcțiile anabolice specializate ale celulei.

În anaerobioză, acidul piruvic sub acțiunea lactico-dehidrogenazei se transformă în acid lactic, iar în momentul oxigenării țesuturilor o parte a acidului lactic se transformă în glicogen.

O altă cale prin care glucoza-6-fosfat poate fi metabolizată este calea pentozo-fosfaților în care glucoza-6-fosfat este transformată în acid-6-fosfogluconic sub acțiunea glucoză-6-fosfat dehidrogenazei, după care trece printr-un număr de intermediari pentoze-fosfat.

Importanța căii pentozelor constă în aceea că nu este consumatoare de energie ATP și este necesară în diverse procese metabolice dintre care mai cunoscute sînt: sinteza acidului fosfopiruvic, biogeneza acizilor grași, biogeneza sterolilor, diferite procese de hidroxilare, sinteza acizilor nucleici.

Așa cum s-a arătat la începutul capitolului, metabolismul glucozei este important pentru sinteza acizilor nucleici ARN și ADN, iar sinteza proteinelor este total dependentă de sinteza ARN și toate aceste elaborări sînt induse și controlate de estrogeni.

Conținutul în glicogen al endometrului variază cu necesitățile metabolice și deci cu ziua din ciclul menstrual. Endometrul transformă glucoza tisulară în glucoză-6-fosfat care, atingînd o anumită cantitate, este sintetizată în glicogen pentru stocaj, iar surplusul este folosit pentru energie. Conținutul în glicogen al endometrului crește spre a 19-a zi, apoi scade treptat, o parte din glicogen fiind eliminat în lumenul glandular. Dacă ovulul fecundat a fost reținut, epiteliul glandular reține zilnic glicogen odată cu alte substanțe nutritive. În cazul cînd glicogenul crește în țesuturi (500—700 mg% de țesut umed la ovulație), glucoza este secretată în fluidul intrauterin, ceea ce corespunde cu creșterea secreției și conținutului în glocuză a mucusului cervical. Sporirea mucusului cervical este bine cunoscută și considerată ca semn de ovulație. Prezența acestui mucus este un mijloc de atragere a spermatozoizilor cărora le este astfel ușurată migrația către cavitatea uterină. Această activitate se realizează tot prin intermediul glucozei-6-fosfataze cu maximum de acțiune în a 14-a —a16-a zi a ciclului. Conținutul în glucoză al secreției endometriale și activitatea glucoză-6-fosfatazei în țesutul endometrial sînt cele două elemente de bază în mecanismul fazic al ciclului

Scanned with OKEN Scanner

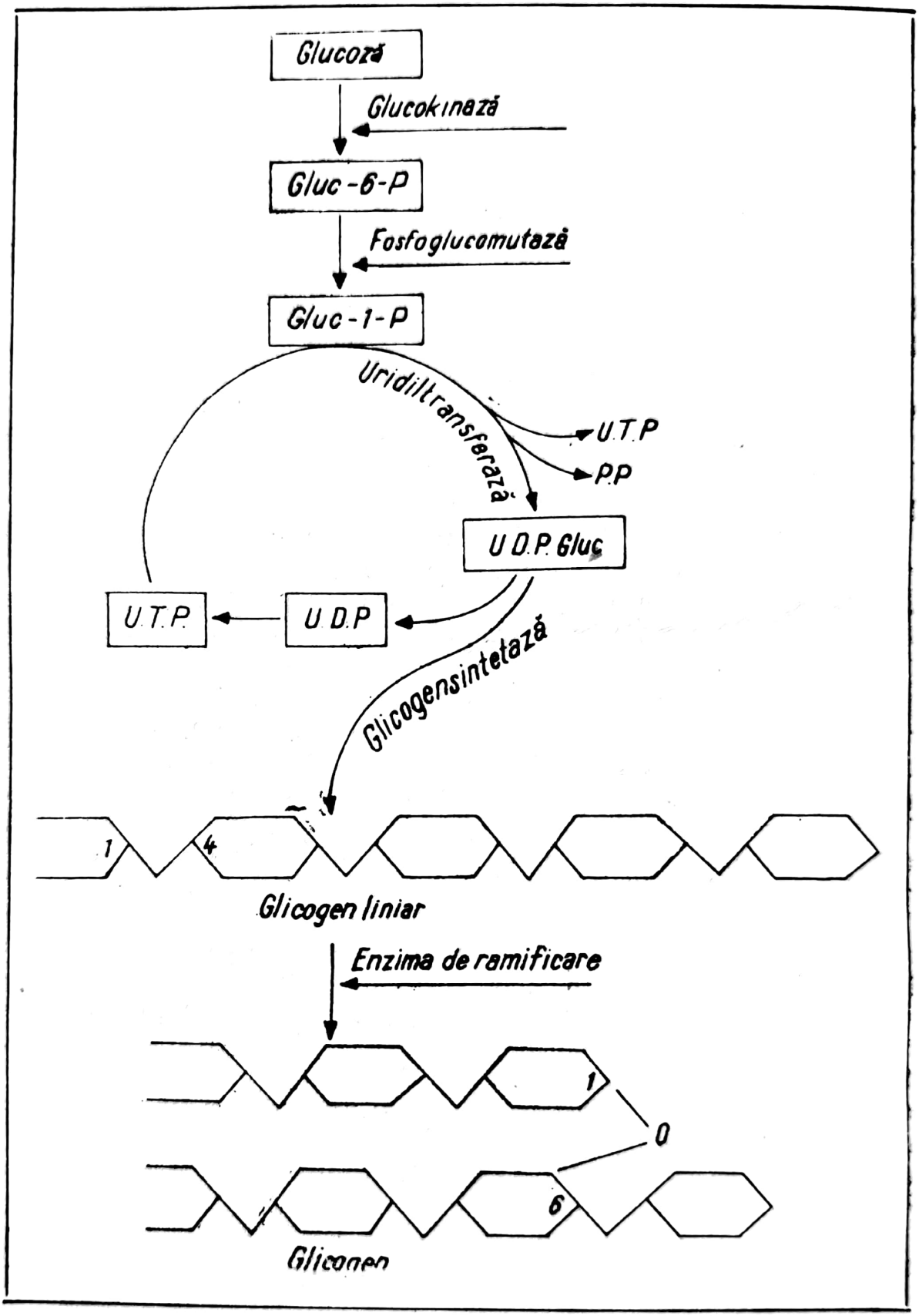
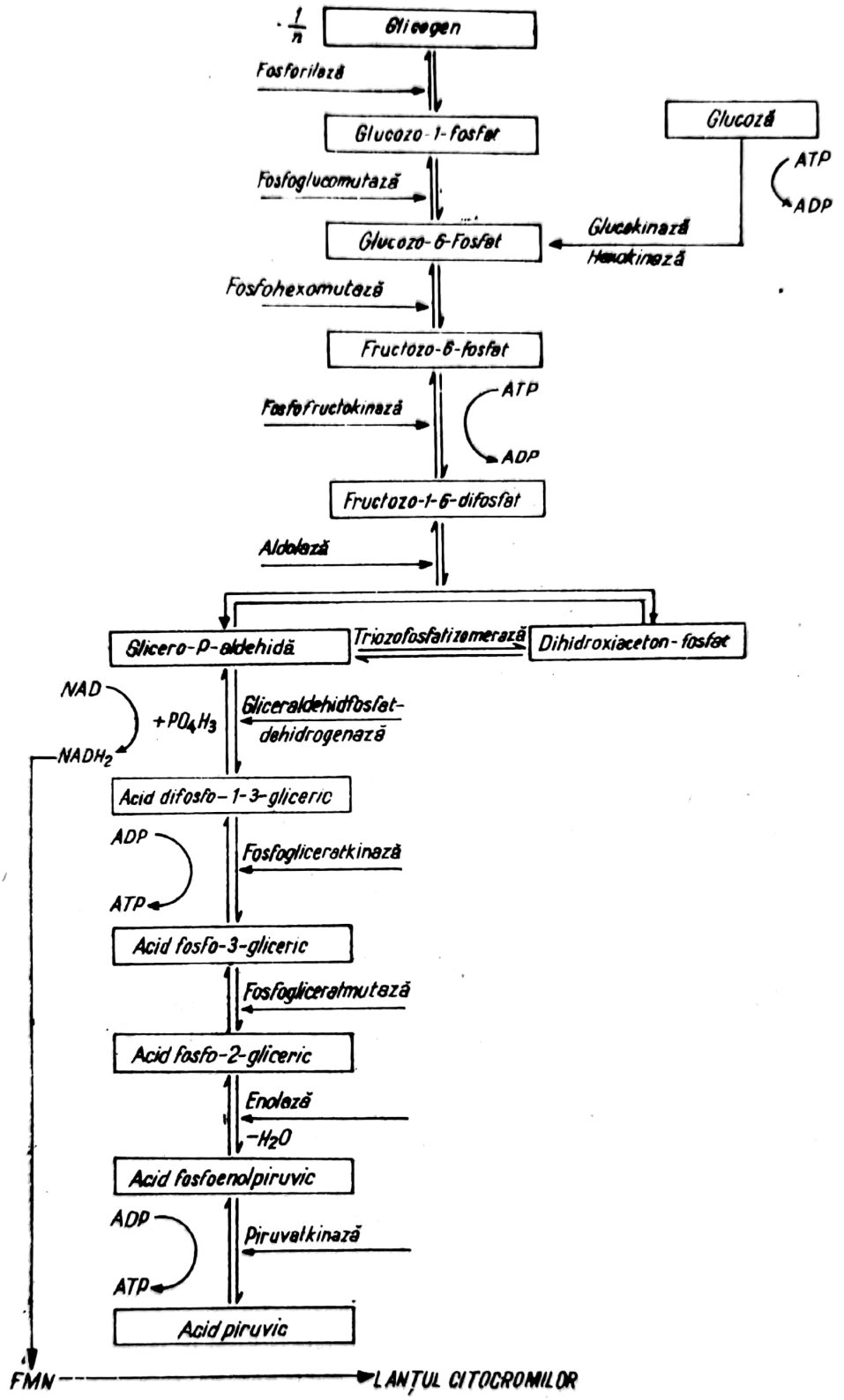


Fig. 17 a
Sinteza moleculei de glicogen.

Scanned with OKEN Scanner



Calea glicolitică Emden-Meyerhof.

Fig. 17 b

Scanned with OKEN Scanner

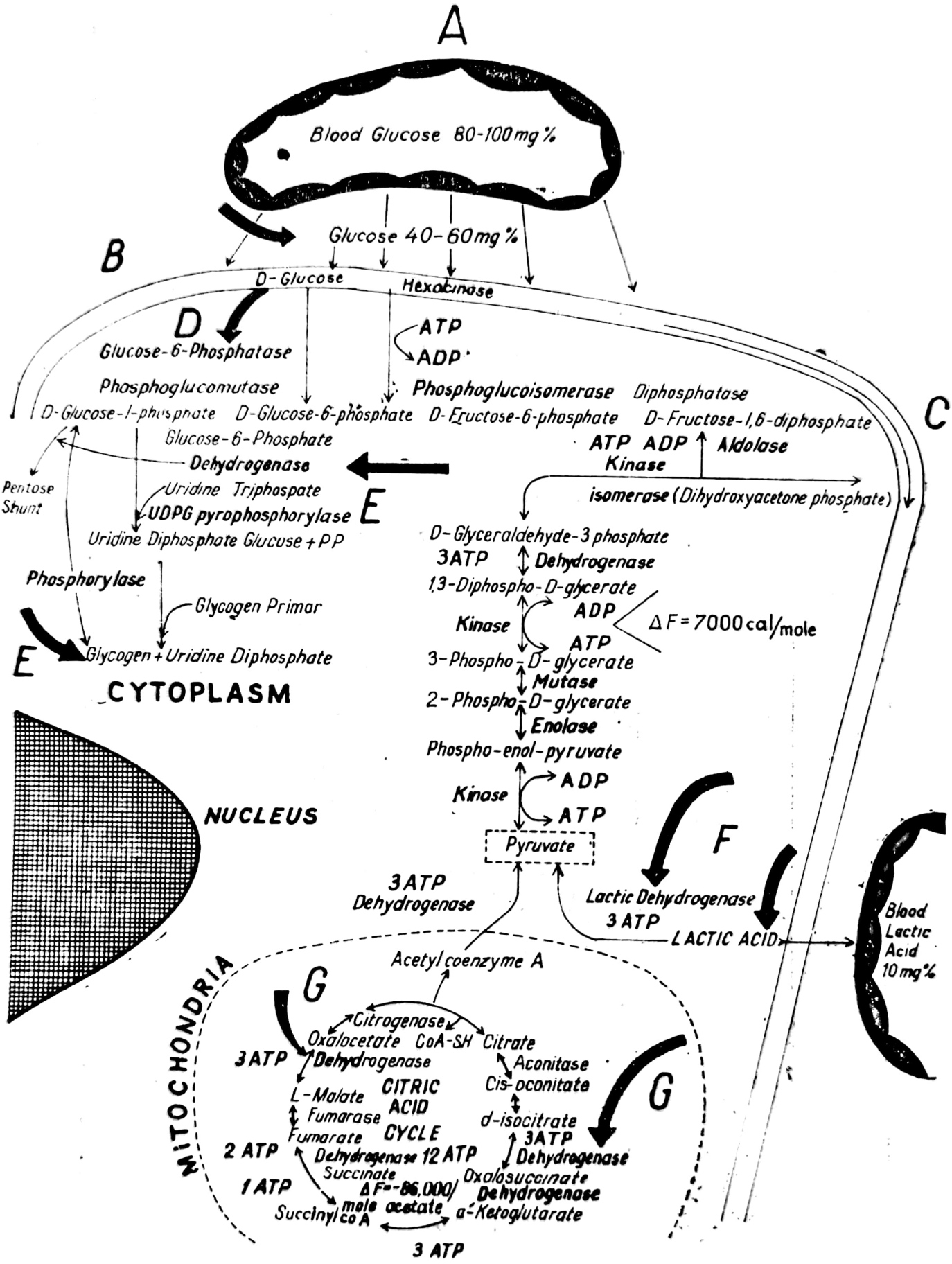


Fig. 17 c

(reprodusă din Hughes E.C. şi col. – *Amer. J. Obst. Gynec.* 85, 594, 1963)

Scanned with OKEN Scanner

menstrual, elemente care nu sînt observate în sterilitatea anovulatorie.

În activitatea sa, celula endometrială uzează de toate căile de degradare a glucozei. Astfel, în faza proliferativă timpurie se produce o glicoliză de tip anaerob, din care rezultă o cantitate importantă de acid lactic și o activitate intensă a lactic-dehidrogenazei. Din această fază rezultă o cantitate de energie utilizată probabil pentru creșterea glandelor endometriale și pentru secreție.

Calea Embden-Meyerhof este fructificată în faza proliferativă tîrzie (vîrful între a 17-a —a19-a zi).

Ciclul acidului citric Krebs realizat pe cale aerobă este deosebit de activ în faza secretorie.

Malico-dehidrogenaza și izocitrat-dehidrogenaza dependentă au maximum de valori între a 17-a —a19-a zi și rămîn ridicate multe zile în continuare.

Succinat-dehidrogenaza (enzimă detectabilă histochimic) este proporțională cu alte enzime crescute în ciclul Krebs.

Din cele de mai sus rezultă că la nivelul endometrului există o foarte intensă activitate care se realizează numai printr-un metabolism rapid al glucidelor și proteinelor. Această activitate este necesară nu numai pentru creșterea endometrului, ci și pentru producerea de energie și pentru nutriția oului implantat.

Curba activității enzimelor de mai sus (malic-dehidrogenaza, dependent-izocitric-dehidrogenaza, succinic-dehidrogenaza) este paralelă cu a glicogenului.

O altă cale de depunere a glicogenului utilizată în faza secretorie este calea UDPG (uridin-difosfo-glucoza). S-a arătat că

Fig. 17 c

Biochimia schematică a celulei și detaliile diverselor căi prin care glucoză-6-fosfat este convertită în diverși intermediari pentru energie și nutriție. Conversiunea glucozei în glucoză-6-fosfat se petrece probabil în peretele celular sub acțiunea hexokinazei.

A – capilar în care cantitatea medie de glucoză din sînge atinge cifra de 80–100 mg%. B – săgeata indică nivelul glucozei din țesutul endometrial, 40–60 mg %. C – perete celular conținînd hexokinază. D – săgeata indică felul enzimelor. Aceste enzime convertesc glucoză-6-fosfat înapoi la glucoză, care se găsește în laptele uterin. E – săgeata indică felul enzimelor în șuntul hexoză-monofosfat. F – enzimele din calea Embden – Meyerhof. G – enzimele din ciclul ac. citric Krebs (în mitocondrie).

Scanned with OKEN Scanner

ultima enzimă din această cale este glicogen-sintetaza care apare sub două forme : D și I (dependentă și independentă). Ambele au maximum de activitate între a 16-a —a 21-a zi a ciclului (activitatea glicogen-sintetazei fiind de 3—5 ori mai înaltă în zilele 17—19 din ciclu decît în zilele 7—12). Finalul activității glicogen-sintetazei este depunerea de glicogen.

Un fapt demn de semnalat este acela că glucoză-6-fosfat-dehidrogenaza — cheia de boltă a acestei căi — rămîne constantă în tot cursul ciclului, indiferent de creșterea glicogenului sau a enzimelor.

Pentru a sublinia o dată mai mult rolul de laborator pe care îl prezintă endometrul în diversele metabolisme și cu deosebire în cel al glucidelor, cu toate căile sale, redăm pe scurt modul de utilizare a acestora de către alte țesuturi sau organe. Numeroase lucrări realizate pe mamifere au arătat că în 90% din cazuri țesuturile și organele utilizează calea glicolizei.

Țesuturile embrionare uzează în general de calea pentozelor, mușchiul și țesutul nervos folosesc aproape exclusiv calea Embden-Meyerhof. Retina, leucocitul, corneea, pancreasul, tiroida, pielea, țesutul adipos, rinichiul, folosesc șuntul pentozic în valoare de 10% în raport cu glicoliza. Ficatul utilizează calea pentozelor la o valoare de 20—40% după speța animală. Hematiile folosesc aceeași cale la o valoare de 85%. Glanda mamară folosește șuntul pentozic la valori modeste în mod obișnuit, dar atingînd valori de 50% în faza de lactație.

Metodele histochimice de evidențiere a depozitelor de glicogen (cu metodele PAS și carmin Best) au demonstrat prezența acestuia sub formă de granule sau picături roșii. Ele se găsesc, așa cum s-a arătat la capitolul microscopiei optice și electronice, la baza celulelor epiteliale cuboidale în faza secretorie timpurie, granule care cresc numeric și ca volum odată cu creșterea celulelor glandulare și înaintarea în ciclu. Granulele împing nucleul în zona mijlocie, iar în perioada ovulatorie apar în lumenul glandei, cîteva dintre ele rămînînd în zona supranucleară. Cea mai mare cantitate de glicogen este notată între a 17-a —a 20-a zi. Trecerea glicogenului în lumen se face prin ruperea membranei celulare care fusese în prealabil permeabilizată prin acțiunea fosfatazei alcaline.

Conținutul în H_2O al endometrului. Apa este un component esențial pentru toate reacțiile chimice ale organismului și endometrul nu face excepție. În timpul fazei proliferative ea se gă-

Scanned with OKEN Scanner

ultima enzimă din această cale este glicogen-sintetaza care apare sub două forme : D și I (dependentă și independentă). Ambele au maximum de activitate între a 16-a —a 21-a zi a ciclului (activitatea glicogen-sintetazei fiind de 3—5 ori mai înaltă în zilele 17—19 din ciclu decît în zilele 7—12). Finalul activității glicogen-sintetazei este depunerea de glicogen.

Un fapt demn de semnalat este acela că glucoză-6-fosfat-dehidrogenaza — cheia de boltă a acestei căi — rămîne constantă în tot cursul ciclului, indiferent de creșterea glicogenului sau a enzimelor.

Pentru a sublinia o dată mai mult rolul de laborator pe care îl prezintă endometrul în diversele metabolisme și cu deosebire în cel al glucidelor, cu toate căile sale, redăm pe scurt modul de utilizare a acestora de către alte țesuturi sau organe. Numeroase lucrări realizate pe mamifere au arătat că în 90% din cazuri țesuturile și organele utilizează calea glicolizei.

Țesuturile embrionare uzează în general de calea pentozelor, mușchiul și țesutul nervos folosesc aproape exclusiv calea Embden-Meyerhof. Retina, leucocitul, corneea, pancreasul, tiroida, pielea, țesutul adipos, rinichiul, folosesc șuntul pentozic în valoare de 10% în raport cu glicoliza. Ficatul utilizează calea pentozelor la o valoare de 20—40% după speța animală. Hematiile folosesc aceeași cale la o valoare de 85%. Glanda mamară folosește șuntul pentozic la valori modeste în mod obișnuit, dar atingînd valori de 50% în faza de lactație.

Metodele histochimice de evidențiere a depozitelor de glicogen (cu metodele PAS și carmin Best) au demonstrat prezența acestuia sub formă de granule sau picături roșii. Ele se găsesc, așa cum s-a arătat la capitolul microscopiei optice și electronice, la baza celulelor epiteliale cuboidale în faza secretorie timpurie, granule care cresc numeric și ca volum odată cu creșterea celulelor glandulare și înaintarea în ciclu. Granulele împing nucleul în zona mijlocie, iar în perioada ovulatorie apar în lumenul glandei, cîteva dintre ele rămînînd în zona supranucleară. Cea mai mare cantitate de glicogen este notată între a 17-a —a 20-a zi. Trecerea glicogenului în lumen se face prin ruperea membranei celulare care fusese în prealabil permeabilizată prin acțiunea fosfatazei alcaline.

Conținutul în H_2O al endometrului. Apa este un component esențial pentru toate reacțiile chimice ale organismului și endometrul nu face excepție. În timpul fazei proliferative ea se gă-

Scanned with OKEN Scanner

seşte în cantitate de 80—83% şi 73—84% în faza secretorie. Apa este în cantitate mai mare în stromă comparativ cu cantitatea din epiteliu.

După opinia lui Danyel şi Boyes, variaţiile K, Na şi Cl sînt în raport cu cantitatea de apă conţinută în ţesuturi (cit. Marcus (1967).

Conţinutul în nitrogen total la nivelul endometrului variază între 18—25 mg/g de ţesut umed în faza proliferativă şi 20—35mg/g de ţesut umed în faza secretorie, corespunzător sintezei proteinelor şi în funcţie de faza din ciclu.

Conţinutul în vitamine. Ca şi alte ţesuturi şi organe, endometrul conţine o mare cantitate de vitamine, în principal vitamina C (163—166 micrograme per gram de ţesut). Vitamina B este găsită constant în timpul ciclului.

BIBLIOGRAFIE

Aizowa, Mueller *(1961) (cit. Merill J. A. şi col).* — *Am J. Obst. Gynec.* 1966, 96, 5, 619.

Black, Heynre, Gillman *(1941), (cit. Merill. J. A. şi col.)* — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1966, 96, 5, 619.

Borell *(1952), (cit. Merill J. A. şi col.)* — *Am. J. Obst. Gynec.* 1966, 96, 5, 619.

Boutsellis J. G., Neef J. C. (de), Ullery J. C., George O. T.—*Obst. and Gynec.*, 1963, 21, 423.

Craig J. M., Danziger S. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1965, 7, 93, 1018.

Davis şi Alden *(1959), (cit. Merill J. A. şi colab.)* — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1966, 96, 5, 619.

Dececco, Salme, Pepino, *(cit. Mansour F. S. şi col).* — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1967, 97, 1, 109.

Emmelot şi Bosch *(1954), (cit. Merill J. A. şi col.)* — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1966, 96, 5, 619.

Froboese C. — *Virchows Arch. Path. Anat.* 1924, 250, 296.

Gantray J. P., Coudere P., Colomb M. C., Sihut H., Maurel C. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1969, 104, 6, 818.

Garcia-Bunuel R., Brandes D. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1966, 94, 8, 1 045.

Gillman *(1941), (cit. Merill J. A., Werthessen N. T.)* — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1966, 96, 5, 619.

Gorski şi Nicolette *(1963), (cit. Merill J. A. şi col.)* — *Am. J. Obst. Gynec.* 1966, 96, 5, 619.

Gross J. St. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1964, 88, 647.

Hagen H., Szekely J., Hahn V. — *Zbl. f. Gynäk*, 1973, 30, 1 040.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL IV

ASPECTE GENETICE

Se cunosc destul de puține date în legătură cu structura cromozomică atît a endometrului normal cît și a endometrului patologic.

Un scurt istoric al problemei notează că, în 1947, Barigozzi a fost printre primii cercetători care s-a ocupat de acest aspect. El a precizat atunci că celula endometrială conține 48 cromozomi.

Timonen (1950) a găsit că numărul cromozomilor este de 21—25 (după analizarea a 1 000 celule de endometru normal). Manna (1954) a notat variații între 30—59 cu situația cea mai frecventă de 48 cromozomi.

Sachs, Wolker și Boothroyd (1954) contestă cifra de 48 și consideră că numărul cromozomilor este legat de metodele întrebuințate pentru evidențierea lor. Tjio și Puck (1958), pe culturi de țesuturi, găsesc nu numai cromozomi diploizi, dar și tetraploizi. Takemura (1960), tot pe endometru normal, a numărat 109 celule în faza proliferativă și a observat că numai 51,2% aveau 46 cromozomi, restul prezentau variații între 33—95.

Hughes și Csermely (1965) au cercetat constituția cromozomală a endometrului recoltat prin chiuretaj la cîteva sute de femei: normale ginecologic, cu sterilitate primară și secundară, cu avorturi spontane repetate în antecedente, cu metroragii funcționale. În toate grupele, în majoritatea cazurilor, numărul cromozomilor a fost între 44—48. Au fost însă și excepții: în grupul de femei sterile au fost găsiți 49—53 cromozomi (hipodiploidie), iar în grupul cu hemoragii funcționale au fost găsiți 89—93 (hipo și hiper tetraploidie).

Endometrul normal prezintă 46 cromozomi în majoritatea celulelor, număr superior comparativ cu endometrul din stările de sterilitate sau cu avorturi repetate.

Scanned with OKEN Scanner

Aneuploidia întîlnită pe materialul autorilor a fost explicată prin existența unor defecte de tehnică în prelevare cît și prin modificări ale procesului fiziologic de disjuncție cromozomială, aspect pe care autorii îl corelează cu hemoragiile prelungite și eventual cu transformările maligne.

BIBLIOGRAFIE

Barigozzi (1947) *(cit. E. C. Hughes și col.)* — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1965, 93, 6, 777.

Boué A., Joëlle Boué — *J. Gynec. Obst.* Biol. Repr. 1973, 2, 141.

Carr O. H. — *Lancet*, II, 1967, 830.

Carr O. H. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1969, 104, 327.

Carr O. H. — *Canad. Med. Ass. J.* 1970, 103, 343.

Hugnes E. C., Csermely T. V. — *Amer. J. Obst. Gynec.* 1965, 93, 777.

Koyn P. Katayama, Howard W. J. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1967, 97, 7, 978.

Manna (1954) *(cit. E. C. Hughes și col.)* — *Am. J. Obst. Gynec.* 1965, 93, 6, 777.

Sachs, Wolker, Bootthroyd (1954) *(cit. Hughes și col.)* — *Am. J. Obst. Gynec.* 1965, 93, 6, 777.

Takemura (1960) *(cit. Hughes E. C. și col.)* — *Am. J. Obst. Gynec.* 1965, 93, 6, 777.

Timonen (1950) *(cit. Hughes E. C. și col.)* — *Am. J. Obst. Gynec.* 1965, 93, 6, 777.

Tjio și Puck (1958) *(cit. Hughes E. C. și col.)* — *Am. J. Obst. Gynec.* 1965, 93, 6, 777.

Tseng P. N., Jones H. W. — *Obst. and Gynec.* 1969, 33, 741.

Wakonig-Vaartaja, Hugues D. T. — *Europ. J. Cancer*, 1967, 3, 263.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL V

DATE DE FIZIOLOGIE ALE CICLULUI MENSTRUAL

Factorii hormonali

Apariţia ciclului menstrual la primate şi la femeie se datoreşte unor fenomene complexe neuro-endocrine, biochimice, metabolice şi morfologice, produse cu o anumită ritmicitate şi care declanşează o sîngerare ciclică în toată perioada de activitate genitală.

Dacă în urmă cu ani ciclul menstrual era considerat ca o consecinţă a relaţiei ovar-hipofiză, în ultimii ani interrelaţii neuro-endocrine complexe au fost dovedite ca participante şi determinante ale modificărilor ciclice de la nivelul receptorilor genitali şi în mod deosebit de la nivelul endometrului. Date clinice şi experimentale au stabilit releul neuro-endocrin care intervine în procesele morfo-funcţionale ale sistemului de reproducere şi de a cărui integritate anatomică şi funcţională depinde dezvoltarea armonioasă şi sincronizată a diverselor segmente ale sistemului de reproducere. Cercetările făcute pînă în prezent au arătat că centrii supra- şi subdiencefalici au un rol hotărîtor în determinarea şi desfăşurarea ovulaţiei şi a ciclului menstrual. Efectorul acestor centri este complexul hipotalamo-hipofizar. Aceste două entităţi diferite ca structură au legături anatomice şi fiziologice atît de strînse, încît nu se poate face o separare netă nici organică şi nici funcţională. Influenţa acestei unităţi neuro-endocrine asupra ovarului şi indirect asupra endometrului se face din perioada prepubertară şi pubertară, cînd centrii nervoşi, hipotalamusul şi restul organismului au atins un anumit grad de maturitate.

O funcţie ciclică a întregii axe endocrine a sistemului de reproducere se declanşează odată cu pubertatea şi ţine pînă la

Scanned with OKEN Scanner

menopauză. Pînă la instalarea acestei funcţii, etapele axei reproductive ovar—endometru sînt mai puţin dependente de această unitate neuro-endocrină sau se află sub influenţa altor factori endocrini (suprarenala fetală, placenta). S-a constatat că ovarul fătului reacţionează la influenţe hormonale şi că la 5 ½ luni este capabil să secrete estrogeni care determină la nivelul hipofizei fetale secreţia de LH. Acesta împreună cu ACTH secretat în aceeaşi perioadă incită suprarenala fetală care la rîndul ei va secreta mici cantităţi de estrogeni şi în special de progesteron. Aceşti steroizi suprarenali de origine fetală, la care se adaugă hormonii placentari, determină modificări morfologice la nivelul endometrului, asemănătoare cu cele din perioada adultă. Endometrul proliferează sub influenţa estrogenilor şi se transformă secretor sub influenţa progesteronului, menţinîndu-se pînă la termen sub aspectul fazei luteale premenstruale din ziua a 25-a a ciclului (Milcu şi col. — 1968). Intervenţia progesteronului suprarenal fetal este demonstrată prin aceea că la feţii anencefali la care suprarenala fetală lipseşte, endometrul este exclusiv în fază foliculinică (Goldman şi col. — 1966).

Ovarul embrionar nu pare să aibă o secreţie endocrină proprie, dar secretă substanţe încă necunoscute care sînt inductori embrionari şi care dirijează morfogeneza tractului genital în direcţie feminină inhibînd dezvoltarea masculină a gonadei şi imprimînd fătului un fenotip feminin. Sistemul de reproducere a fătului este supus în mare măsură şi acţiunii hormonilor placentari. După naştere, organismul nou născut fiind lipsit de aceste influenţe hormonale (placentare), se produc unele modificări regresive la nivelul receptorilor genitali. Astfel, endometrul reacţionează printr-o descuamare urmată de o „hemoragie de privaţiune", după care endometrul rămîne atrofic, aspect pe care îl păstrează pînă la pubertate. În perioada prepuberală, sub impulsul hormonilor hipofizari se produc modificări endocrino-metabolice importante care vor imprima o anumită factură psihosomatică subiectului. Ovarele încep să funcţioneze. Sub influenţa gonadotrofinelor hipofizare, celulele stromale încep să se diferenţieze, să se matureze morfologic, metabolic şi enzimatic, alcătuind glanda tecală din jurul foliculilor ovarieni, care încep să se dezvolte sub acelaşi impuls gonadotrop. Sub acţiunea FSH şi a LH hipofiza începe sinteza estrogenilor care ating concentraţia maximă cu 34 de ore înainte de evoluţie. La pubertate efectele impregnării estrogenice sînt evidente. Endometrul se dez-

Scanned with OKEN Scanner

voltă în mod deosebit, stroma se îngroașă, epiteliul glandular se conturează iar vascularizația devine mai bogată și în scurt timp va apare menarha.

Apariția primei menstruații este un test că centrii nervoși superiori, — hipotalamusul, hipofiza și ovarul, au atins un anumit grad de maturitate, iar unul din receptorii periferici — endometrul, este morfologic constituit și poate să răspundă la impulsurile endocrine. Pregătirea funcțională a sistemului neuro-endocrin și pregătirea morfologică a sistemului de reproducere în vederea bioritmului menstrual se face încă din perioada embrionară sub un impuls genetic pe de o parte și în absența androgenilor nesecretați de gonadă pe de altă parte. Acest ciclu, însă, nu se instalează ritmic la pubertate decît în 60% din cazuri, în rest ciclurile sînt neregulate, oligomenoreea fiind aproape o regulă.

Primele cicluri de la pubertate sînt anovulatorii, deoarece estrogenii secretați de ovar nu au atins o concentrație optimă care să constituie un stimul al regiunii hipotalamo-hipofizare capabil să declanșeze secreția de LH. În egală măsură, ovarul nu a atins un grad înalt de maturitate morfologică, metabolică și enzimatică pentru a putea răspunde la stimuli hipotalamici.

Pentru a înțelege mai bine contribuția fiecărui component din axa neuro-endocrină hipotalamus—hipofiză—ovar, vom trece în revistă succint intervenția cantitativă și calitativă a acestora în determinismul ciclului menstrual.

Hipotalamusul este o regiune de dimensiuni reduse (10—18 mm) care nu depășește 4 g, dar care are o structură complexă și conexiuni nervoase cu numeroși centri superiori și inferiori. Dorsal este legat de talamus, ventral de tuber cinereum, anterior de comisura anterioară, lama terminală și chiasma optică și posterior de fosa interpedunculară. Nucleii hipotalamici sînt alcătuiți din conglomerate de celule și sînt mai mult sau mai puțin bine conturați. Conglomeratele celulare sînt formate din celule nervoase și celule neurosecretoare care vor elabora două feluri de secreții nervoase; neurosecretat coloidal și neurosecretat granular. Didactic, hipotalamusul se împarte în: hipotalamusul anterior sau zona preoptică, hipotalamusul posterior sau corpii mamilari și hipotalamusul mijlociu sau eminența mediană.

Conexiunile vasculare și nervoase dintre hipotalamus și hipofiză fac din aceste două zone o unitate funcțională a cărei expresie morfologică este tija hipofizară. Această punte de legătură este alcătuită din fibre nervoase și o rețea vasculară.

Scanned with OKEN Scanner

De integritatea anatomică a acestor elemente depinde integritatea funcțională dintre hipotalamus și hipofiză și în mod indirect, prin ea se menține legătura cu glandele endocrine periferice.

Deși nu este bine precizată o relație nervoasă directă între hipotalamus și lobul anterior al hipofizei (Lefranc — 1961), microscopia electronică a arătat că există numeroase fibre nervoase cu diametrul de 0,1—0,5 microni care au un perete fenestrat. De asemenea, în jurul vaselor s-au constatat terminațiuni nervoase ce conțin vezicule de diferite tipuri și aspecte, în funcție de ciclul menstrual (Moricard și Ferin — 1969).

Hipotalamusul este o sursă de numeroși compuși farmacodinamici activi și de neurohormoni care sînt eliberați de celulele neuroendocrine din eminența mediană și zona situată deasupra tijei pituitare. Axonii acestor celule se termină în regiunea de formare a plexului capilar primar de unde își au originea vasele portale hipofizare. Direcția fluxului sanguin este de la hipotalamus spre hipofiză. Teoretic se admite că sensul de circulație a neurohormonilor este : axon → patul capilar primar → vasele portale → celulele hipofizei anterioare. Trecerea neurohormonilor către sistemul port este asigurat de mediatori chimici din sistemul nervos central (monoamine). Neurohormonii secretați de celulele hipotalamusului sînt denumiți „releasing factors" (RF) sau „releasing hormones" (RH). Releasing factors gonadotropi care stimulează eliberarea de hormoni hipofizari sau reglează biosinteza acestora sînt : FRF sau FSH-RF pentru FSH ; LRF) sau LH-RF pentru LH ; PRF sau releasing factors pentru LTH. De asemenea, pentru LTH sau prolactină s-a precizat și existența unui centru „inhibiting factor" sau PIF. Se crede că există un singur centru hipotalamic pentru PIF și pentru LRF. De asemenea se admite că secreția de prolactină este absolut diferită de a altor hormoni hipofizari și diferite interferențe se presupun în producerea ei. Și pentru FSH se admite că există un centru de inhibare situat în hipotalamusul anterior și altul de stimulare în hipotalamusul posterior (Girod — 1968). Kordou (cit. Moricard — 1969) este de aceeași părere și anume că centrul pentru FRF se găsește în hipotalamusul posterior. Guillemin (1971) admite că FSH și LH poate fi controlat de un singur RF care stimulează secreția celor două gonadotrofine sau de doi centri pentru LRF și FRF care au o strînsă legătură structurală. Aceasta este demonstrată de faptul că LRF purificat stimulează

Scanned with OKEN Scanner

concomitent secreţia de LH şi FSH, care au însă acţiuni diferite. Alţi autori cred, din contra, că există locuri distincte în hipotalamus pentru producerea de RF. Astfel, pentru LRF şi FRF a fost localizată zona medio-bazală a hipotalamusului şi aria preoptică. Pentru PIF a fost localizată zona preoptică laterală, iar pentru PRF eminenţa mediană. Aceste zone stimulate sau lezate determină creşterea sau scăderea nivelului de LH, FSH şi LTH.

Adams şi col. (1967) cred că vase portale speciale leagă un centru hipotalamic de o zonă circumscrisă hipofizară, sugerînd că un RF poate fi transportat de un vas portal către un mic grup de celule din hipofiza anterioară. Mess şi col. (1967) afirmă, din contra, că unii sau chiar toţi RF sînt secretaţi în afara hipotalamusului şi ulterior sînt înmagazinaţi în eminenţa mediană. Factorii de eliberare răspund la diferiţi stimuli şi pot fi inhibaţi de glandele inferioare prin fenomenul de feed-back, glandele endocrine putînd controla în acest fel producerea de RF. Astfel se admite că aria preoptică reprezintă substratul anatomic al diferenţierii sexuale şi deci şi zona care va influenţa secreţia gonadostimulinelor.

Cînd hormonii ovarieni ating o anumită concentraţie în faza preovulatorie, sensibilizează aria preoptică ce va declanşa impulsul spre hipotalamus şi acesta va secreta LRF-LH şi ulterior va avea loc ovulaţia. Acesta este fenomenul de feed-back pozitiv, dar aceiaşi hormoni, în altă concentraţie, pot constitui un element inhibitor pentru aceleaşi zone prin fenomenul de feed-back negativ.

Mecanismul de feed-back se pare că este mult mai complex şi în producerea lui intervin, în afară de hormoni, şi stimuli din mediul înconjurător, mai ales lumina sau alţi stimuli vizuali. Se pare că intervin de asemenea influenţe endocrino-umorale, neuropsihosenzoriale de orice natură, care acţionează asupra hipofizei prin intermediul hipotalamusului, explicînd astfel labilitatea ciclului menstrual la factori din mediul intern şi din mediul extern.

Hipofiza — glandă endocrină situată în şaua turcească a osului sfenoid, are dimensiuni reduse (10 mm antero-posterior şi 15 mm transversal) şi o greutate de 0,5—0,6 g. Anatomic este constituită din : lobul anterior sau adenohipofiza care este formată din diverse tipuri de celule cu diferite afinităţi tinctoriale, lobul intermediar alcătuit din trei feluri de celule şi lobul posterior sau neurohipofiza format din celule nervoase, nevroglie şi fibre ner-

Scanned with OKEN Scanner

voase. Relația morfologică între hipofiză și hipotalamus este dată de tija hipofizară care este alcătuită din dispozitive vasculare pe de o parte și fibre nervoase venite din nucleii hipotalamici pe de altă parte. Hipofiza secretă următorii hormoni gonadotropi: FSH = hormonul foliculo-stimulant, LH = hormonul de luteinizare sau ICSH = hormonul de stimulare a celulelor interstițiale, LTH = hormonul luteotropic sau prolactina, hormonul lactogen sau hormonul mamotrof.

FSH este o glicoproteină care conține 8% carbohidrați și are o greutate moleculară în jur de 30.000. Ea este secretată de celulele beta bazofile ale lui Romeis și este sub controlul FRF din hipotalamus. Secreția ciclică de FSH determină creșterea foliculului ovarian tînăr în faza preovulatorie. La mijlocul ciclului, în momentul ovulației, se produce un vîrf de descărcare de FSH care se pare că are o importanță capitală în producerea ovulației. Ulterior cantitatea de FSH descrește în faza postovulatorie, pînă la sfîrșitul ciclului. FSH este absent înainte de pubertate. El prezintă însă valori destul de crescute în menopauză și cîțiva ani după instalarea ei.

LH este o glicoproteină cu o greutate moleculară de 30.000 Este secretat de celulele acidofile ale adenohipofizei sau celulele gama bazofile ale lui Romeis și este sub controlul LRF. Este posibil ca FSH și LH să fie secretați simultan în diferite proporții, determinînd dezvoltarea foliculului ovarian. La mijlocul ciclului se produce o descărcare de LH care este de 5—6 ori mai mare decît secreția de bază de LH din timpul ciclului. Acest vîrf durează 24—48 de ore.

Franchimont (cit. Moricard — 1969) admite că un vîrf de LH se mai produce în ziua 6—7 a ciclului și altul în ziua 19—20, dar mult mai mic decît cel din ziua 14. Férin (1969) afirmă același lucru cînd semnalează că în faza luteală se secretă o cantitate de LH, dar care este mai scăzută decît cantitatea din faza preovulatorie.

LTH-ul este un polipeptid care conține 211 acizi aminați și care are o greutate moleculară de aproximativ 25.000. LTH menține funcția corpului galben și stimulează secreția de progesteron. Are unele funcții similare cu ale hormonului de creștere, nu este secretat în faza preovulatorie, iar postovulator crește progresiv pînă în ziua 18. După această zi urmează o scădere și apoi o nouă creștere premenstrual.

Scanned with OKEN Scanner

Ovarul — gonada feminină — în perioada embrionară participă în mică măsură la starea endocrină a subiectului. Estrogenii pe care îi secretă sînt calitativ reduși. La fătul de sex feminin procesul de ovogeneză este complet înainte de naștere. La 5 luni de la concepție se găsesc în ovar 6—8.000.000 celule germinale, la naștere rămîn numai 2.000.000, iar la 7 ani se găsesc 94.000 foliculi ovarieni pe un ovar (Speroff și Wiele — 1971). Dintre aceștia, numai 3—400 vor evolua către foliculi maturi, ceilalți involuează alcătuind glanda interstițială a ovarului, așa cum a fost denumită de Koering și col. (1964), contribuind în mare măsură la steroidogeneza ovariană. La pubertate ovarul are două funcții: endocrină (steroidogeneză) și ovulatorie. Odată cu pubertatea se produc modificări morfologice și hormonale în ovar, controlate de hipotalamus și hipofiză. La un moment dat, un folicul ovarian se dezvoltă în mod deosebit prin multiplicarea celulelor granuloase, dezvoltarea tecii interne și creșterea în dimensiuni a ovulului. În interiorul foliculului se acumulează lichidul folicular. Ovulul ia o poziție excentrică și se înconjoară de celule granuloase formînd discul proliger cu celulele dispuse radiar. În același timp celulele stromale se condensează în jurul foliculului, se dezvoltă, se capilarizează și formează teaca internă. Foliculul ovarian care evoluează către ovulație atinge dimensiuni de 6—10 mm. Un alt număr de 30—40 de foliculi care au prezentat și ei nu anumit grad de dezvoltare, se micșorează cu timpul și devin atrofici. Factorii care determină dezvoltarea unor foliculi și în același timp atrezia altora au rămas încă necunoscuți. Sturgis (1961) și Férin (1969) admit că progesteronul și androgenii secretați în momentul ovulației nu sînt străini de această atrezie. Toate aceste modificări se fac sub impulsul FSH-ului secretat în mod continuu și calitativ crescut și al LH-ului care este secretat în cantități mai reduse de către hipofiză. Secreția de estrogeni este asigurată de teaca internă a foliculului matur și a foliculilor atretici. Falck, folosind transplantul intraocular la animale, a constatat că prezența celulelor granuloase este necesară celulelor tecale pentru secreția estrogenilor. În teaca internă se mai găsesc niște celule mici, eozinofile, celulele „K", care secretă probabil androgeni și progesteron. Ele apar în teaca internă în momentul ovulației și invadează stratul de celule granuloase în timpul luteinizării (Schneeberg — 1970). Estrogenii sintetizați de ovar cresc cantitativ în prima parte a ciclului, stimulînd secreția de LH care, la un moment dat, atinge o valoare

Scanned with OKEN Scanner

maximă. În acest moment se schimbă raportul FSH/LH și se produce ovulația. Creșterea bruscă a estrogenilor preovulator printr-un feed-back pozitiv, determină o creștere bruscă a LH. Același feed-back pozitiv îl are și progesteronul asupra descărcării de LH. Sînt autori care afirmă că odată cu creșterea cantității de LH, în momentul ovulației se produce și un hematom perifolicular care pregătește punctul de rupere al foliculului. În acest moment se pare că intervine și LTH care prin activarea unei enzime proteolitice din lichidul folicular favorizează ruperea foliculului. Richardson (1966) admite că în momentul ovulației se produce o descărcare simultană a celor 3 hormoni hipofizari. În această descărcare intervin atît estrogeni al căror efect de stimulare este hotărîtor, cît și progesteronul și androgenii secretați cu puțin înainte de ovulație. Dintre hormonii hipofizari, LH-ul este determinant în producerea ovulației și este nevoie de o anumită concentrație care se menține 24 de ore, după care scade treptat în faza postovulatorie. Ruptura foliculului se produce la 16—24 ore după vîrful de LH. Ovulația se produce, la 85% din femei, cu 14 zile înainte de începutul fluxului menstrual, indiferent de lungimea ciclului. Ovulația este consecința unei acțiuni complexe mecanice, hormonale și enzimatice care se face numai dacă constantele hormonale ovariene și hipotalamo-hipofizare sînt respectate.

După ruperea foliculului ovarian și expulzia ovulului, celulele granuloase cresc de volum, se vacuolizează și acumulează un pigment galben (luteina) care determină și denumirea procesului de „luteinizare", anatomic producîndu-se corpul galben. După trei zile de la ovulație, cînd corpul galben a atins 1 cm, capilarele pătrund în straturile granuloasei și vascularizația corpului galben devine în 4—9 zile deosebit de bogată. Faza luteală este marcată prin creșterea cantității de progesteron în plasmă, ca și a estradiolului, estronei, 17-alfa-hidroxiprogesteronului și a unei cantități de androstenedion. Creșterea progesteronului după ovulație sau modificarea estrogenilor în prezența progesteronului în estriol, au ca efect o inhibare a complexului hipotalamo-hipofizar în producerea de RF și deci de FHS și LH. Date recente admit că progesteronul acționează direct asupra hipofizei, inhibînd secreția gonadostimulinelor.

Cauza involuției corpului galben rămîne necunoscută, fiind poate vorba de acțiunea unui element luteolitic încă necunoscut. Se pare că prostaglandinele nu sînt străine de liza corpului gal-

Scanned with OKEN Scanner

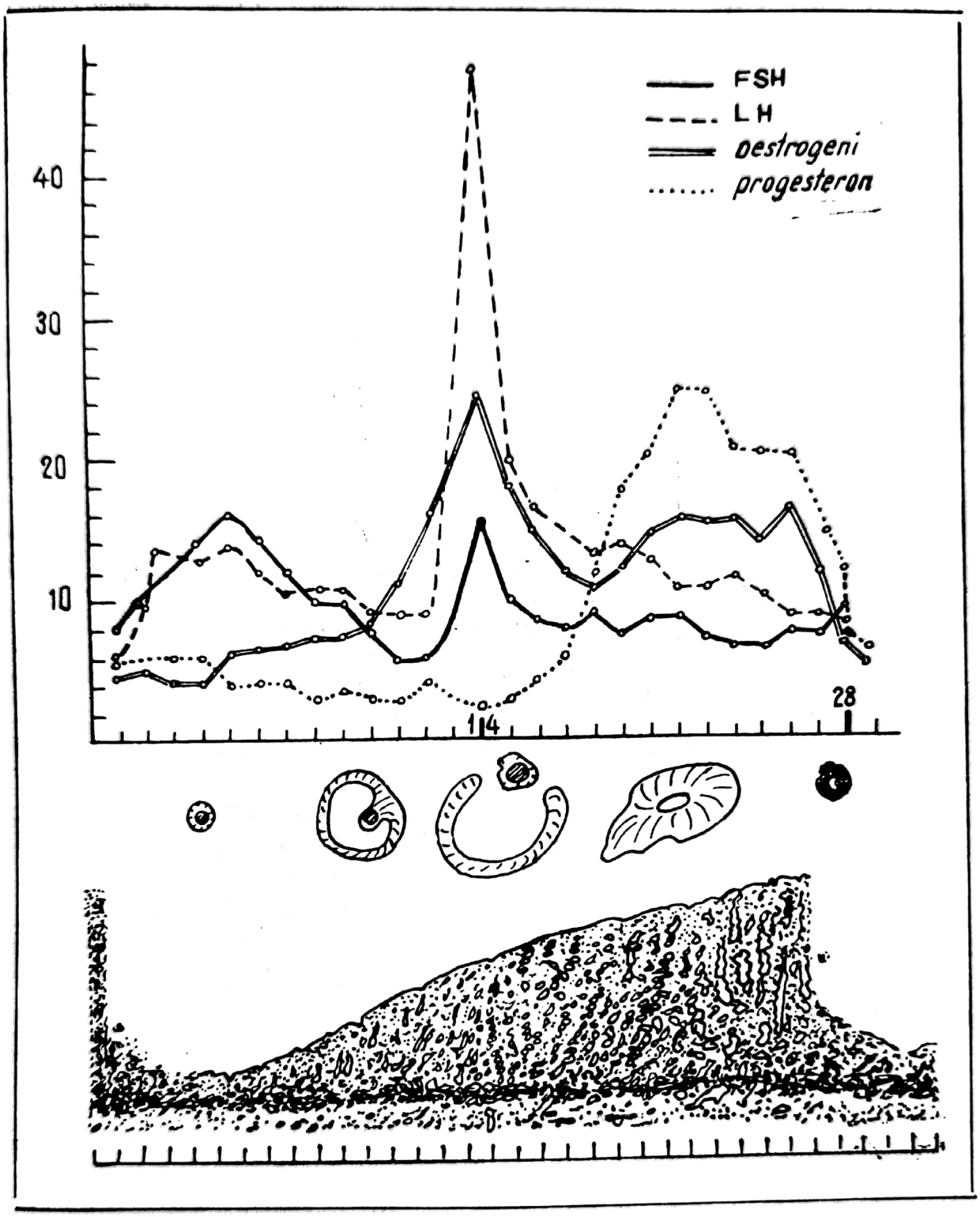


Fig. 17 d

Schema eliminărilor hormonale în ciclul menstrual normal bifazic.

Scanned with OKEN Scanner

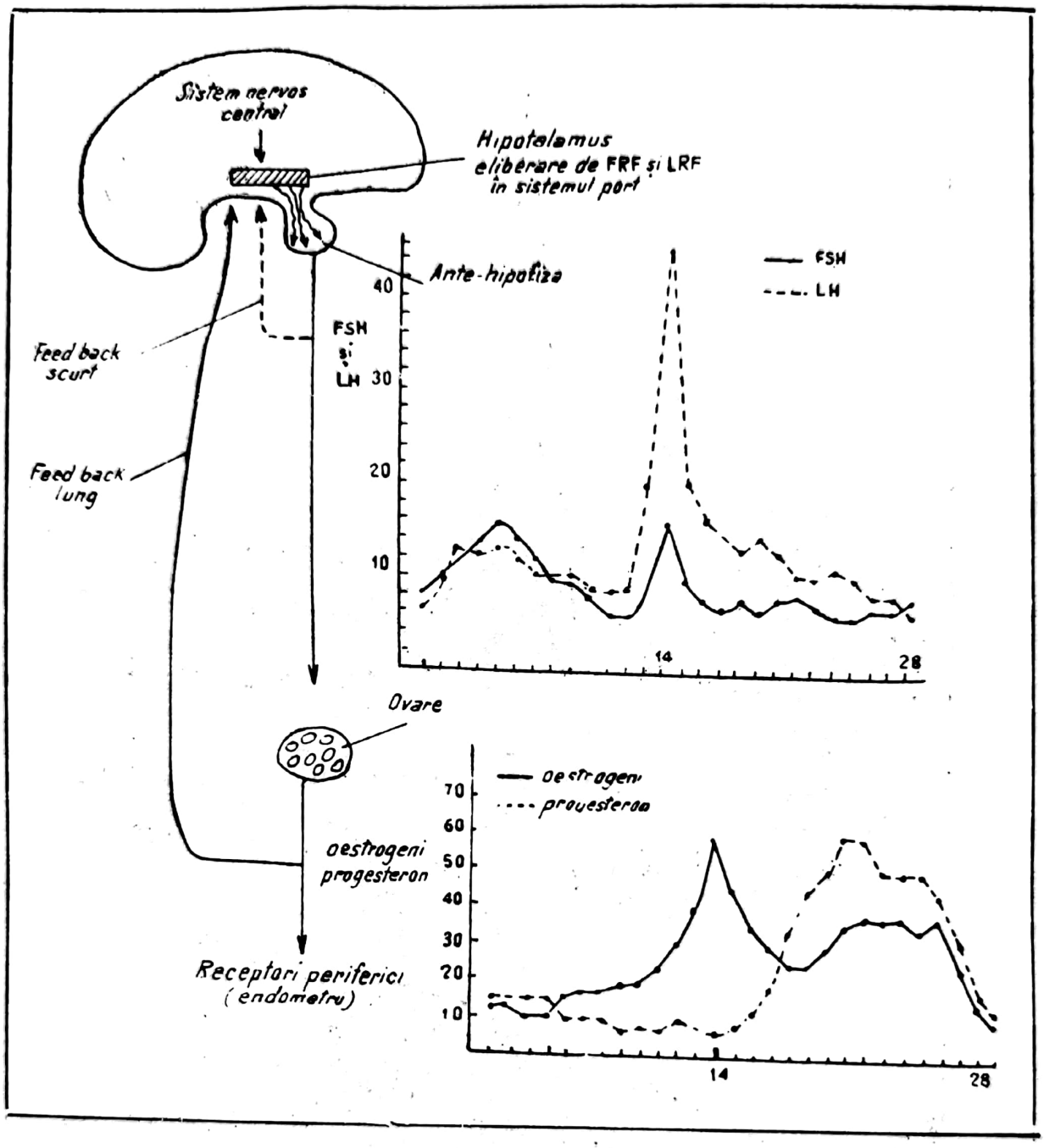


Fig. 17 e
Releul hipotalamo-hipofizo-ovarian.

ben. Din ziua a 22-a a ciclului, dacă nu s-a produs fecundația și nidația, la nivelul corpului galben intervin o serie de modificări involutive (vacuolizarea și hialinizarea) care vor transforma corpul galben într-o masă omogenă, hialină, „corpus albicans".

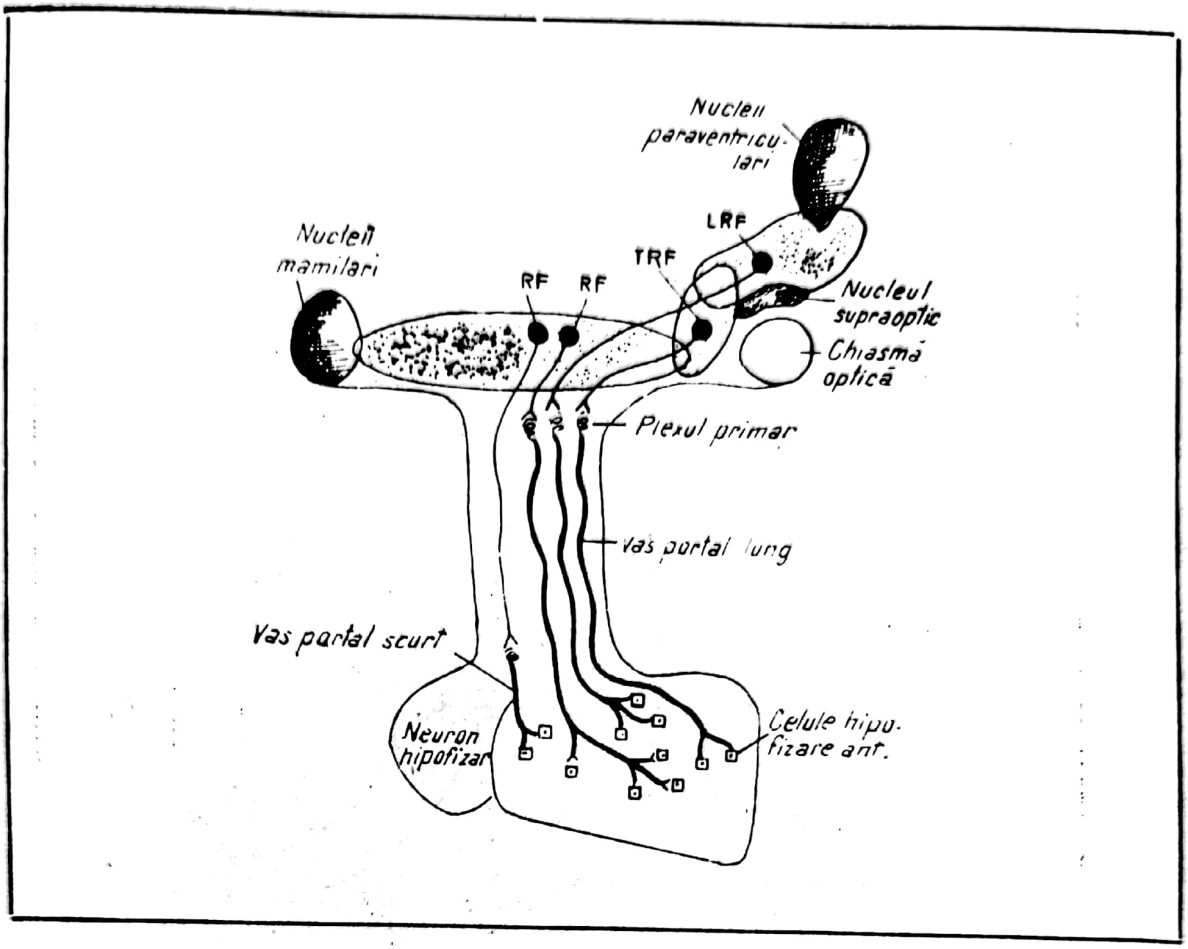


Fig. 17 f
Releul hipotalamo-hipofizar. (Schneeberg N. G., *Essentials of clinical endocrinology*. 1970).

Stroma din jur invadează această formaţiune reducînd-o la o simplă cicatrice.

Rezumînd datele de mai sus, se poate afirma că în producerea unui ciclu menstrual sînt două relee importante :

— releul hipotalamus—hipofiză—ovar ;

— releul ovar—endometru.

Releul hipotalamus—hipofiză—ovar, FRF şi LRF sînt sintetizate sau puse în libertate de către hipotalamus la pubertate şi ajung la hipofiză prin intermediul circulaţiei porte. Celulele adenohipofizei vor pune în circulaţie FSH-ul şi LH-ul sub influenţa cărora începe dezvoltarea şi maturarea unui folicul ovarian care atinge maximum de maturitate concomitent cu maturarea ovulului. Liberarea sau secreţia acestor neuro-hormoni şi hormoni se face sub influenţa mecanismului de feed-back pozitiv al estro-

Scanned with OKEN Scanner

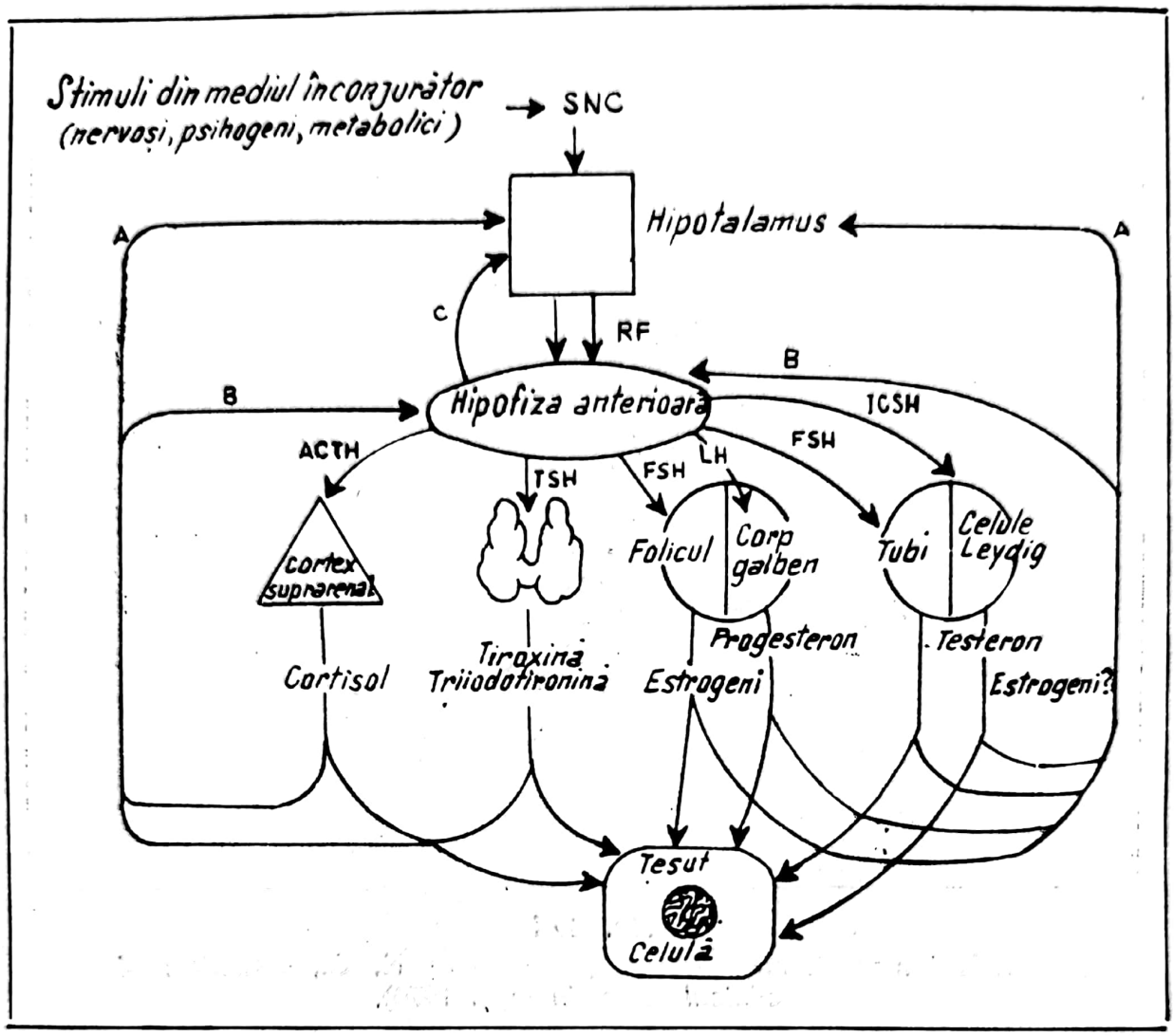


Fig. 17 g

Interrelații neuro-hormonale centrale și periferice.
(Schneeberg N. G., *Essentials of clinical endocrinology*, 1970).

genilor asupra hipotalamusului și hipofizei. Cantitatea de FSH crește progresiv pînă în faza preovulatorie cînd atinge un maximum pentru o perioadă de 2—3 zile între a 12-a — a 14-a zi a unui ciclu de 28 zile. Hipofiza umană conține în această perioadă 3 000—4 000 U FSH iar eliminările urinare sînt de 5—25 U ‰ (Milcu și col. — 1968). Cînd estradiolul a atins o anumită concentrație este metabolizat în estronă și corpi oxidați, care nu mai au o acțiune estrogenică, dar care au proprietatea de a stimula complexul hipotalamo-hipofizar în producerea de LH care atinge în hipofiză valori de 1 000—1 500 U în momentul ovulației (Milcu și col. — 1968).

Scanned with OKEN Scanner

Concomitent centrul hipotalamic PIF este defrenat și începe secreția de LTH-hormon specific celei de a doua faze a ciclului. Sub influența celor doi hormoni — LH și LTH — foliculul ovarian, după ovulație, devine corp galben funcțional și începe secreția de estrogeni și progesteron.

Estradiolul în prezența progesteronului se metabolizează în estronă care devine frenatoare prin fenomenul de feed-back negativ asupra hipotalamusului și hipofizei și în acest fel scade FSH-ul, LH-ul și LTH-ul (Milcu și col. — 1968). Scăderea celor doi hormoni luteotropi, sau poate și alți factori, intervin în involuția corpului galben și indirect determină scăderea steroizilor ovarieni. În absența progesteronului este reluat metabolismul oxidativ al estradiolului cu reapariția corpilor oxidați care, asociați cu o scădere a estrogenilor, au un efect de feed-back pozitiv asupra hipotalamusului și hipofizei în direcția secreției de FSH și astfel se reia ciclul hipotalamo—hipofizo—ovarian.

Releul ovar—endometru. Mucoasa uterină este sub directa influență a hormonilor ovarieni și răspunde la impulsurile acestora prin modificări morfo-funcționale importante pregătindu-se pentru nidație. Ciclul endometrial cuprinde 3 faze: proliferativă sau preovulatorie, secretorie sau postovulatorie și faza menstruală. Endometrul proliferează după menstruație ca un răspuns la estrogenii secretați de ovar. Dezvoltarea se face din stratul bazal care rămîne intact, după unele păreri; după alți autori regenerarea se face pe seama celulelor stromale (vezi capitolul *Regenerarea endometrului*). Imediat înaintea ovulației endometrul are o grosime de 3—5 mm. În faza postovulatorie, sub influența continuă a estrogenilor, dar mai ales sub influența progesteronului, endometrul suferă modificări calitative secretorii (vezi capitolul *Date de histologie*) în vederea unei eventuale fecundații urmată de nidarea oului. Dacă fecundația nu se produce, se instalează menstruația.

Menstruația

Menstruația este o pierdere ciclică de sînge ce apare de la pubertate pînă la menopauză, ca o manifestare normală a sistemului de reproducere. Menstruația este rezultatul unei interrelații neuro-endocrino-histo-vasculare al cărei mecanism de producere rămîne încă cu multe necunoscute. Sîngerarea durează

Scanned with OKEN Scanner

în medie 3—5 zile cu variații individuale calitative și de durată. Cantitatea de sînge oscilează între 30—80 ml cu o medie de 60 ml. Fluxul maxim al menstruației se produce în ziua a 2-a de sîngerare. Sîngele menstrual este roșu, incoagulabil, conține 87% apă, 9,5% substanțe organice solide și elemente celulare (hematii, leucocite, epitelii vaginale și fragmente de endometru). Sîngele menstrual mai conține albumine, serine, globuline, grăsimi, pigmenți biliari și săruri minerale, estrogeni și prostaglandine.

Incoagulabilitatea sîngelui menstrual se datorește faptului că el nu conține factori de coagulare, dar nici antagoniști. Din cavitatea uterină el se elimină ca atare datorită unor agenți proteolitici care lizează fibrina. Dacă sîngerarea este masivă și rapidă, sîngele se poate elimina sub formă de cheaguri datorită unei fibrinolize insuficiente. Modul de producere a menstruației este încă o problemă rămasă deschisă. Ipotezele asupra acestui fenomen s-au completat treptat odată cu acumularea de informații de ordin anatomic, histologic, histochimic, biochimic și fiziopatologic. Astfel, vasele endometrului care au un rol deosebit în instalarea sîngerării menstruale au fost amintite pentru prima dată de Hunter (1774), dar prima descripție detaliată a acestora a fost prezentată de Kundrat și Engelman în 1873. În 1908 Hirtschmann și Adler au descris aspectul ciclic al modificărilor endometriale, iar în 1915 Schröder a intuit legătura care există între faza proliferativă, maturarea foliculului De Graaf, faza secretorie și apariția corpului galben. A urmat apoi identificarea de către Allen și Doisy (1923) a hormonului folicular ovarian, descoperirea de către Ascheim și Zondek (1926) a rolului jucat de stimularea hipofizară și apoi evidențierea de către Corner și Allen (1929) a hormonului corpului galben. Toate aceste cunoștințe de bază au condus la ipotezele de mai tîrziu asupra fenomenului de sîngerare ciclică — „menstruația".

În producerea menstruației se admit trei stadii: 1) stadiul de regresiune, 2) stadiul de dezintegrare, 3) stadiul de regenerare. În esență faptele par să se desfășoare astfel:

Stadiul de regresie al endometrului începe cu 4—5 zile înainte de sîngerare. Regresia se datorește drenajului apei și fluidului intercelular către limfaticele endometrului. Consecutiv se produce o deshidratare și o subțiere a endometrului care va accentua ondularea arterelor spiralate. În mod normal în endometru se constată fenomene alternante de vasoconstricție urmate de vaso-

Scanned with OKEN Scanner

dilatație, fiecare din ele cu durata de 1—2 minute. În funcție de aceste fenomene endometrul va fi palid sau roșu, congestiv. În zilele ce preced menstruația, alternanța de fenomene vasomotorii durează pînă la 5 minute. Cu două zile înainte de apariția menstruației vasoconstricția arteriolelor se prelungește peste limita fiziologică și se produc — la un moment dat, leziuni ireversibile. Cu cîteva ore înainte de sîngerare, endometrul capătă o culoare palidă, constantă, care durează mai multe ore și care se datorește vasoconstricției intense și de lungă durată a arteriolelor spiralate existente la limita dintre endometru și miometru. Datorită acestor fenomene, în zonele respective se produc procese necrotice cu mici hematoame subepiteliale provenite din extravazări sanguine prin peretele vascular alterat și prin ruperea unor lacuri venoase superficiale. Aceste mici hematoame cresc rapid, decolează stratul superficial al endometrului, care se rupe, și permite scurgerea unui sînge de culoare închisă, incoagulabil, ce se acumulează în cavitatea uterină și care este sîngele menstrual.

Stadiul de dezintegrare (menstruația) începe din prima zi de sîngerare, pînă în ziua a 5-a a fluxului menstrual. Stratul funcțional al endometrului se elimină corespunzător ischemiei provocate de arterioloconstricția de la nivelul fiecărui vas în parte, pînă cînd întreg stratul funcțional se elimină.

Stadiul de regenerare. Fenomenele de regenerare endometrială apar încă din timpul fazei de descuamare și se caracterizează printr-o rapiditate deosebită. În legătură cu acest fenomen se discută în special două probleme: dacă regenerarea se face din glandele restante în stratul funcțional și bazal după descuamarea menstruală, sau se face din corionul mucoasei printr-un proces de metaplazie. Lászlo și Gaál (1969) acceptă prima ipoteză. Ei afirmă că din glandele rămase se dezvoltă mai întîi un strat epitelial subțire care acoperă parțial, sub formă de pete, suprafața endometrului, strat care se completează ulterior sub forma unui înveliș epitelial de celule cuboidale. Glandele capătă cu timpul un aspect normal, nucleii celulelor glandulare din rotunzi devin ovali și concomitent cu transformările epiteliale se multiplică și celulele stromale. Sîngele rămas în interstiții după descuamarea menstruală este descompus și resorbit. Cei mai mulți autori sînt de acord cu această explicație (Herrel și Broders — 1935, Sturgis și Meigs — 1936, Bartelmez — 1933, Novak și Te Linde — 1924, Mc Lennan și Rydell — 1965). Ultimii afirmă că

Scanned with OKEN Scanner

în zilele 4, 5, 6 epiteliul cubico-cilindric pavează suprafața rămasă după descuamare. Novak susține că, deoarece în această fază mitozele sînt rare, se poate presupune că regenerarea se face prin diviziune directă.

În contradicție cu aceștia, Papanicolau (1933) susține că noul epiteliu provine din celulele stromale printr-un proces de metaplazie. Novak nu respinge această idee, cunoscut fiind faptul că atît epiteliul endometrului cît și stroma sînt de origine mezodermală.

Baggish, Pauerstein, Woodruff (1967) au găsit că reepitelizarea se face pe seama unor celule întunecate, prezente la limita stromo-epitelială în endometrul normal, celule cu nucleu palid și citoplasma acidofilă.

Proliferarea acestor celule în faza de regenerare sugerează neîndoielnic ideea de metaplazie. Este încă de reținut că după dezvoltarea glandelor și stromei, noul endometru se dotează cu vascularizația adecvată.

În ce privește procesul de regenerare a endometrului, există o diferență între modul cum acesta se realizează după chiuretaj sau în perioada menstruală. E. Philippe și col. (1966) arată că regenerarea după chiuretaj se face mai ales pe seama corionului citogen, glandele se refac mai lent și ocupă mai tîrziu zona superficială. Ele au un epiteliu cilindro-cubic, lumenul este strîmt și mitozele sînt rare. Rețeaua vasculară se îndesește abia în a 8-a zi. Mc Lennan (1969) este de asemenea partizanul ideii regenerării preponderente a stromei, ca dealtfel și Baggish, Pauerstein, Woodruff (1967), care cred că epiteliul endometrial se refac pe seama stromei, prin metaplazie, analog cu procesul de epitelizare postcauterizare de la nivelul colului uterin. Gyergyay Fr., Gyergyay Malatinszki Eva și Rona Magda (1973) remarcă faptul că regenerarea endometrului după chiuretaj se face ca o linie epitelială din glandele rămase și că refacerea stromei se corelează cu a glandelor, dar că endometrul regenerat păstrează caracterele celui eliminat prin chiuretaj. De exemplu, în cazurile de hiperplazie, regenerarea se face tot cu endometru hiperplazic, iar un endometru atrofic se reface printr-o regenerare tîrzie cu defect.

Factorii determinanți în apariția menstruației au fost diferit interpretați de autori și, deși sînt emise mai multe ipoteze, nici una dintre acestea nu este în unanimitate acceptată. Este posibil ca mai mulți factori să concure la producerea fluxului menstrual

Scanned with OKEN Scanner

dintre care cei mai discutați sînt următorii: factorii hormonali, toxina menstruală, drenaj limfatic insuficient și, evident, existența de factori necunoscuți. Teoria hormonală, teoria veche și în același timp cea mai modernă, explică într-o oarecare măsură apariția fluxului menstrual. O primă ipoteză a fost aceea emisă de Schröder (1915) și R. Meyer (1924) care au susținut că involuția corpului galben ar produce menstruația. Este greu de admis rolul exclusiv al progesteronului, deoarece menstruația apare și în cicluri anovulatorii, cînd corpul galben nu s-a format. Aceste cicluri nu diferă cu nimic de menstruația dintr-un ciclu ovulator. Involuția corpului galben premenstrual nu determină numai scăderea progesteronului ci și a estrogenilor a căror intervenție în producerea menstruației este admisă de toți autorii pe baza datelor clinice și experimentale. Cercetările lui Allen (1935, 1957) și ulterior ale lui Corner și Smith au demonstrat apariția menstruației prin scăderea bruscă a cantității de estrogeni din sînge. Spasmul arteriolar este produs tocmai de scăderea rapidă a estrogenilor care în alte condiții au efect vasodilatator. Concomitent cu diminuarea cantității de estrogeni se produce și o diminuare a mediatorului chimic acetilcolina, în lipsa căreia nu se mai produce vasodilatația. Factorul vascular care ocupă locul cel mai important în producerea menstruației este total dependent de estrogeni. Aceștia acționează atît asupra peretelui vascular cît și asupra stromei periarteriolare (Schmidt-Matthiesen — 1963, 1965), acțiune din care rezultă creșterea debitului circulator și a schimbărilor capilare. Scăderea sau încetarea influențelor hormonale duc la scăderea fluxului sanguin și la tulburări de permeabilitate (Brewer — 1938, Hollstein — 1952, Salvatore — 1952, Wilbrand — 1952, Burger, Hager și Zimmermann — 1953, Clemetson, Blair și Reed — 1962). Intervenția factorului endocrin este tradusă morfologic — în faza proliferativă — prin creșterea vaselor în același ritm cu stroma și glandele, în timp ce în faza secretorie intervine o discrepanță între aceste elemente și anume: arteriolele continuă să crească la suprafața endometrului unde se formează adevărate lacune de stază. Scăderea bruscă a estrogenilor este urmată de un fenomen de vasoconstricție și în continuare de accentuarea stazei din lacunele sanguine, fapt din care rezultă alterarea peretelui vascular cu extravazarea de elemente figurate ale sîngelui, deci cu apariția de focare de hemoragie subepitelială. Farkas (1952) a observat că vasele endometriale prezintă niște „pernuțe" endoteliale a căror contracție ar

Scanned with OKEN Scanner

fi responsabilă de ischemia şi necroza păturilor superficiale endometriale, pernuţe endoteliale care sînt dependente hormonal.

Trebuie de asemenea amintit că prin închiderea anastomozelor arteriovenoase dată de contracţia bruscă arteriolară se creează un obstacol în şunturile arteriovenoase. Acest mecanism accentuează ischemia şi necroza zonelor superficiale ale endometrului, fenomen care se repetă pînă la stratul bazal.

Un alt factor discutat este „toxina menstruală" evidenţiată de Smith în 1947 şi numită „menotoxină" (care este o euglobulină — enzimă cu acţiune fibrinolitică) avînd aceeaşi identitate cu „necrozina" canină descrisă de Menkin. Se presupune că menotoxina este un produs de catabolism provenit din dezintegrarea endometrului. Enzima îşi încetează acţiunea în momentul cînd descuamarea endometrului este totală, fapt care permite sîngelui să se coaguleze şi în menstrele de lungă durată să se formeze cheaguri.

Autorii atribuie menotoxinei un rol vasoconstrictor acţionînd la limita între stratul bazal şi funcţional, contribuind astfel la producerea ischemiei ce stă la baza procesului menstrual. Se crede în plus că menotoxina stimulează hipofiza în producerea de FSH care, prin efectul proliferativ, participă la oprirea hemoragiei menstruale. Prin aceeaşi stimulare a hipofizei ar rezulta producerea de ACTH, factor cu rol în creşterea corticoizilor, care la rîndul lor, prin acţiunea asupra splinei, ar contribui la creşterea de „splenină" care este un factor antihemoragic cunoscut (Milcu şi col. 1968). Menotoxina este anihilată de o pseudoglobulină produsă tot de celulele endometriale în procesul lor de catabolism.

Alt factor discutat în producerea menstruaţiei este „drenajul limfatic insuficient". Teoria este susţinută de Reynolds (1951) care crede că hemoragia menstruală se datoreşte unei insuficiente drenări limfatice a produselor de metabolism apărute pe fondul modificărilor endocrine. Aceste produse ar rămîne „in situ" şi ar determina necroza endometrului şi eliminarea sa sub formă de hemoragie menstruală.

Toate aceste teorii nu aduc o explicaţie satisfăcătoare a fenomenului, ceea ce a permis presupunerea că ar mai exista şi alţi factori „necunoscuţi" care să contribuie la producerea menstruaţiei. Dintre teoriile care s-au succedat în explicarea producerii menstruaţiei, trei au primit un credit mai deosebit. Este vorba de teoria lui Markee (1940) care, prin ingenioasa experienţă

Scanned with OKEN Scanner

de grefare a endometrului de simian în camera anterioară a ochiului de Macaccus rhesus, a urmărit evoluția endometrului în cursul unui ciclu. El a observat că arteriolele spiralate cresc în primele 3 săptămîni ale ciclului și se contractă ritmic. În ultima săptămînă endometrul se îngustează și devine palid. Tot atunci arteriolele spiralate, după ce în prima parte prezentaseră fenomene alternante de vasoconstricție de 1—2 minute cu fenomene de vasodilatație, își prelungesc starea de vasoconstricție, după care se instalează o oprire a circulației care durează cîteva ore, fiind urmată de hemoragia diverselor teritorii vasculare, succesiv. Hemoragia produce leziuni de mucoasă cu caracter insular și în etape pînă cînd este eliminată toată suprafața endometrului. În concluzie, pentru Markee, fenomenul menstrual ar fi în esență de ordin mecanic cu următoarele momente principale : spasm arteriolar prelungit → ischemie → necroză → eliminare de mucoasă.

Această ipoteză nu a fost însă unanim admisă, deoarece nu exista o explicație logică a fenomenului de vasoconstricție arteriolară. Reproducerea experimentală a fenomenului prin injectarea de preparate vasoconstrictive la Macaccus nu a provocat menstruația. Pe de altă parte, aspectul de vasoconstricție ritmică semnalat de Markee este greu de explicat în prezența unor arteriole fără sistem elastic și neuromuscular, așa cum sînt arteriolele spiralate.

În 1945, Schlegel prezintă o altă ipoteză în care ischemia endometrului era atribuită unui șunt arteriovenos mai intens la sfîrșitul ciclului, cînd scurtcircuitarea sîngelui s-ar produce într-o zonă mai restrînsă de endometru, ceea ce face ca zonele superficiale mai puțin irigate să devină ischemice și să se producă necroza și descuamarea. Acestei teorii i se obiectează faptul că există cicluri anovulatorii în care arteriolele spiralate sînt mici, fără diferențiere și totuși menstruația se instalează. În plus, existența anastomozelor arteriovenoase nu este unanim acceptată, iar dacă există, aceste anastomoze sînt puțin numeroase și nu pot deservi tot endometrul. Reproducerea acestor anastomoze de către Wilkin prin mulaje de poliesteri a demonstrat prezența anastomozelor numai în mod excepțional și numai în faza progestativă în 1/3 superioară a mucoasei. Mai mult, unii autori nu recunosc prezența în endometru a unor formațiuni glomice neuromusculare sau filete nervoase care să explice existența de fenomene de vasoconstricție la arteriole fără structură elastică, așa cum sînt arteriolele spiralate.

Scanned with OKEN Scanner

O altă teorie este aceea prezentată de Ramsay (1958) care susține că arteriolele spiralate se lungesc odată cu creșterea endometrului și că alungirea vaselor duce și la formarea de spirale tot mai strînse care contribuie la încetinirea curentului sanguin. Într-o fază următoare ar apărea staza, ischemia, necroza și descuamarea.

O ipoteză care încearcă să facă o medie între elementele mai importante ale teoriilor expuse mai înainte este ipoteza prezentată de Orcel și col. (1973). Autorii arată că din arterele miometrului se desprind arterele bazale la limita dintre endometru și miometru. Din acestea se formează ramuri arteriale scurte (arteriolele bazale) care au o structură bine diferențiată și cu stratul elastic evident pentru irigarea stratului endometrial profund și ramuri arteriolare lungi (arteriolele spiralate) pentru irigarea stratului funcțional. În acestea din urmă, cercetările minuțioase ale lui Ancla și de Brux (1964) nu au putut pune în evidență terminații nervoase și nici fibre elastice. Aceste arteriole sînt sursa rețelei capilare periglandulare și superficiale. Ele se dezvoltă odată cu creșterea endometrului, sînt ușor spiralate, aproape drepte în faza proliferativă, dar apar tot mai strîns spiralate în faza secretorie. Ca structură histologică, arteriolele spiralate se aseamănă cu metarteriolele, capilarele și venulele, însă au peretele mai tonic decît acestea din urmă.

Un alt element pe care îl analizează autorii este relația dintre curba estrogenilor și permeabilitatea capilară în cursul unui ciclu. Este demonstrat că (Mauvais Jarvis și Lignières — 1972) la începutul ciclului curba de eliminare a estrogenilor este plată; ea prezintă apoi un prim vîrf înaintea ovulației, vîrf care foarte repede scade brusc, ca apoi să crească din nou și să rămînă ridicat în prima parte a fazei luteale. În zilele 21—24 curba estrogenilor prezintă un al doilea vîrf, după care cantitatea de estrogeni scade și se prăbușește brutal în faza premenstruală. Modificările corionului endometrului se produc după aceleași variații: în prima parte a fazei proliferative (zilele 8—13) stroma crește nu atît prin înmulțirea celulară cît mai mult prin instalarea unui edem foarte vizibil în ziua 13 (concomitent cu primul vîrf din curba estrogenilor). În faza preovulatorie, edemul scade ușor odată cu scăderea curbei hormonale, iar în faza secretorie (foliculino-luteinică) stroma devine din nou edematoasă, bogată în proteine și polizaharide, cu maximum de edem în zilele 21—23, concomitent cu al doilea vîrf al estrogenilor. În faza premenstruală,

Scanned with OKEN Scanner

curba estrogenilor cade brusc și edemul endometrului se resoarbe brutal, fenomen care produce o retracție rapidă a stromei. Această retracție duce la turtirea violentă a arteriolelor spiralate cu congestie, alterații endoteliale și eritrodiapedeză ulterioară. Modificările enumerate produc o infarctizare modestă în zonele superficiale ale endometrului, inclusiv porțiunea superficială a arteriolelor spiralate, leziuni din care rezultă o sîngerare modestă. În acest moment intervin prostaglandinele F_2 alfa și E alfa, existente în sîngele menstrual, care prin efectul lor spasmogen măresc contractilitatea uterului, vasoconstricția arterelor bazale și contribuie la ischemia și necroza aproape completă a stratului superficial al endometrului. Vasoconstricția nu durează prea mult deoarece, în mod reflex, se produce o vasodilatație a arterelor bazale la care contribuie și histamina apărută din focarul de necroză endometrială. Vasodilatația este urmată de reapariția sîngelui în arteriolele endometriale anterior lezate, predominant la nivelul dintre arterele bazale elastice și arteriolele spiralate neelastice, fapt care situează hemoragia între stratul bazal și cel spongios. Hematoamele se produc aici succesiv, ceea ce face ca în același ritm să se detașeze stratul superficial funcțional de cel bazal, pînă la completa sa eliminare. În această fază intervin și enzimele fibrinolitice de tipul necrozinei, enzime care dispar în momentul cînd tot stratul funcțional s-a detașat și pe suprafața cavității uterine au rămas doar cîteva funduri de glande și arterele bazale descoperite. Prin revenirea la normal a factorilor de coagulare, hemoragia menstruală încetează și totul este pregătit pentru evoluția unui nou ciclu.

În esență, ipoteza lui Orcel și col. (1973) se bazează pe trauma produsă de turtirea bruscă a arteriolelor, intervenția prostaglandinelor, vasconstricția arterelor bazale și vasodilatația lor cu clivarea stratului funcțional de cel bazal prin constituirea hematoamelor.

Această ipoteză este foarte seducătoare, întrucît înmănunchează elementele de bază ale celorlalte teorii. Este astăzi cunoscut faptul că prostaglandinele existente în endometru atît în faza proliferativă cît și în faza secretorie sînt găsite crescute în sîngele menstrual de 10 ori mai mult decît în endometrul menstrual (Pieles — 1972). Datele sînt valabile în special pentru prostaglandina F_2 alfa. Este de asemenea verificat că această prostaglandină se găsește într-o concentrație mai mare în sîngele menstrual provenit de la o femeie cu un ciclu anovulator sau cu

Scanned with OKEN Scanner

dismenoree, fapt care denotă relaţia dintre concentraţia de prostaglandină și contracţia spastică a miometrului (Lemnete — 1973).

Prostaglandinele E și F au acţiune contractilă asupra mușchiului uterin, contribuind în mare măsură la eliminarea sîngelui și ţesuturilor necrozate din cavitatea uterină. Aceleași prostaglandine au probabil aceeași acţiune vasoconstrictivă asupra arteriolelor spiralate, producînd sau accentuînd ischemia.

Un alt compus, „relaxina" produsă de ovar dar și de endometru, se crede că joacă un rol destul de important în faza menstruală. Acesteia i se atribuie un efect local, de detașare a stratului funcţional de stratul bazal și de favorizare a eliminării lambourilor de mucoasă uterină prin dezagregarea ţesutului conjunctiv. Relaxinei i se atribuie și un efect la distanţă, de deschidere a colului uterin pentru eliminarea ţesuturilor necrozate și a sîngelui menstrual. Scăderea cantităţii de relaxină ar contribui la producerea dismenoreii și în special a dismenoreii membranoase. Administrarea de relaxină în aceste cazuri a produs evidente ameliorări. Se presupune că relaxina este înmagazinată sau secretată de celulele K ale lui Hamperl și Hellweg, care cresc cantitativ în endometrul premenstrual (vezi capitolul *Date de histologie*) (Dallenbach F. D., Dallenbach-Hellweg — 1964).

Este astăzi recunoscut că un rol destul de important este jucat de mediatorii chimici puși în libertate de terminaţiile nervoase intratisulare, care sînt de asemenea hormonodependenţi. Astfel, fibrele colinergice care secretă acetilcolina și cele adrenergice care secretă simpatina sînt sub dependenţa estrogenilor, în timp ce fibrele histaminergice care secretă histamina sînt sub dependenţa progesteronului.

Acești mediatori chimici secretaţi sau nu, în funcţie de prezenţa sau absenţa hormonilor, determină reacţii tisulare funcţionale și morfologice. În ultimă instanţă, indiferent care este mecanismul prin care se produce sîngerarea menstruală, factorul endocrin este cel care intervine în mod hotărîtor, atît în regresia endometrului cît și în regenerarea sa.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Allen W. W. — *S. Afr. Med. J.* 1957, 44, 817.
Allen W. W. — *J. Amer. Med. Ass.* 1935, 104, 1901.
Ancla M., Brux (de) J. — *Ann. Anat. Path.* 1964, 9, 209.
Anderson D. G., Speroff L. — *Science.* 1971, 171, 502.
Baggish M. S., Pauerstein C. J., Woodruff J. O. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1967, 99, 459.
Bartelemez W. G. — *Contrib. Embryol* 1933, 24, 143.
Béguin F. — *J. Obst. Gynec. Biol. Repr.* 1973, 2, 85.
Berger M., Ivié J., Pavlic Z., Andy S. — *Zbl. Gynäk.*, 1973, 40, 1 392.
Brux (de) J. — *Sem Hôp.*, 1962, 42, 43, 44, 45, 2 365.
Dallenbach F. D., Hellweg G. — *Virch. Arch. Path. Anat.*, 1964, 337, 301.
Davydov S. V., Anichkova Z. Ia., Burkhanova G. I. — *Akuş. Ghinek.*, 1974, 4, 19.
Flack *(cit. Novak E. and Woodruff-Novak's Gynecologie and Obstetrics).* — *Pathology with clinical and endocrine relation.* W. B. Saunders Co. (Philadelphia and London) 1967.
Farcas *(1952) (cit. László and Gaál)* — *Gynecologic Pathology. Akademiai Kiadó,* Budapest, 1969.
Ferin J. *(în Moricard R. şi Ferin J.)* — *L'Ovulation.* Ed. Masson, Paris, 1969.
Fuhrmann K. — *Zbl. Gynak.*, 1962, 84, 1 457.
Girod C. — *Leçon sur les glandes endocrines.* Lyon, 1968.
Goldman şi col. 1966 *(cit. Milcu St. şi col.)* — *Endocrinologie genecologică* Ed. Academiei, 1968.
Good R. G., Moyer P. L. — *Fertil and steril* 1968, 14, 37.
Guillemin H. *(USA)* — *Congresul al VII-lea de sterilitate şi fertilitate,* Tokio. 1971.
Gyergyay F., Gyergyay — **Malatinszky Eva, Rona E. Magda.** — *Acta Morphol.*, 1973, 115, Cong. Budapesta.
Herrell W. E., **Broders A. C.** — *Surg-Gynec. Obst.* 1935, 61, 751.
Horton E. W. — *Physiol. Rev.* 1969, 49, 1, 122.
Kordou *(cit. Moricard şi Férin)* — *L'ovulation.* Masson, Paris, 1969.
László and Gaál — *Gynecologic Pathology, Akadémiai Kiadó,* Budapest, 1969.
Markee J. E. — *Contr. Embryol. Carneg. Inst. 1940, 28, 219.*
Matracaru Gh., Popescu C., Achim V., Tuculescu Z. — *Obst. şi ginec.*, 1961, 1, 25 — 1961, 2, 121.
Mauvais J., Lignières *(1972) (cit. Orcel L. şi col.)* — *Rev. fr. Gynec.* 1973, 68, 79, 477.
McLennan C. E. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1969, 104, 2, 185.
McLennan C. E., Rydell A. H. — *Obst. and. Gynec.* 1965, 26, 605.
Mess şi col. — (cit. de Schneeberg, 1970).
Milcu St., Dănilă-Muster A. — *Endocrinologie ginecologică.* Ed. Acad. Bucureşti, 1968.
Moricard R., Ferin J. — *L'Ovulation.* Ed. Masson, Paris, 1969.
Novak and Te Linde — *J. A. M. A.* 1924, 83, 900.
Nuovo V., Varangot J. — *Presse Méd.*, 1964, 72, 10, 583.
Orcel L., Smadja R., Roland J., Hoang Ngoc Minh — *Rev. fr. Gynec.* 1973, 68, 7—9, 477.

Scanned with OKEN Scanner

ASPECTE PATOLOGICE ALE ENDOMETRULUI

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VI

ENDOMETRITE

Endometrul este un tip de țesut conjunctiv specializat, cu o sensibilitate specifică pentru hormonii ovarieni, dar foarte susceptibili și la o altă serie de incitații cum sînt: inflamațiile, stările toxice, tulburările neurovegetative, tulburările nervoase etc. Acestea din urmă se intrică cu dezordinile hormonale de așa manieră încît prezentarea modificărilor patologice ale endometrului într-o anumită ordine cum ar fi: tulburări circulatorii, tulburări distrofice, tulburări inflamatorii și aspecte tumorale, ar fi o prezentare foarte didactică și nu întotdeauna total reală. Din cauza complexității subiectului, cu riscul criticii și al acuzației de didacticism, vom încerca, totuși, să descriem aspectele patologice ale endometrului după această schemă, în dorința de a ordona, pe măsura posibilităților, o serie de tablouri morfoclinice întîlnite mai rar sau cu aspect banal, dar în orice caz necesare a fi cunoscute.

Leziuni inflamatorii nespecifice (endometrite nespecifice)

Leziunile inflamatorii ale endometrului pot avea cauze și aspecte diferite. Ele pot fi de sine stătătoare (leziuni inflamatorii pure) sau pot fi grefate pe o modificare endometrială hormonală (endometrita hiperplazică și endometrita atrofică senilă), situație în care se poate vorbi mai mult de o distrofie de endometru decît de o leziune inflamatorie.

Cauzele primare ale endometritelor din ambele categorii pot fi:

— agenți microbieni și parazitari (streptococ, stafilococ, bacterii anaerobe, gonococ, trichomonas);

Scanned with OKEN Scanner

— factori mecanici (traumatici, deflorare, dilatarea colului, laminaria, sondă uterină);

— factori chimici (clorură de Zn, acid azotic, antiseptice, sulfamide, iod, talc);

— factori termici și electrici (cauterizări);

— condiții ginecologice (fibrom submucos infectat, polip endometrial, miom necrotic, carcinom de col uterin cu obstrucția canalului uterin).

Cele mai frecvente sînt endometritele de natură microbiană, germenii putînd avea acces în cavitatea uterină fie în cursul unui avort sau nașteri, al unui act chirurgical sau în cazul retenției de produse de gestație, cu ocluzia orificiului uterin și producerea unei cavități închise, propice pentru înmulțirea germenilor.

În propagarea procesului inflamator către endometru glera cervicală constituie o barieră mecanică și bactericidă prin enzimele și PH pe care le deține. Nodulii limfatici din stroma endometrului, dezvoltați în perioada de activitate genitală, sînt un element de apărare în plus, ca dealtfel și descuamarea ciclică a mucoasei uterine.

Endometritele nespecifice se împart în două mari grupe: endometrite acute și endometrite cronice.

Endometrita acută nespecifică

Simptomatologia endometritelor acute este în funcție de localizarea procesului inflamator numai la endometru sau asocierea acestuia cu alte segmente ale aparatului genital. Febra, frisoanele, durerile din etajul inferior al abdomenului și eventual apărarea musculară sînt semnele banale ale oricărei infecții genitale. Pierderile sanguino-purulente sau uneori hemoragiile adevărate care cedează greu la terapia hemostatică se datoresc leziunilor vasculare consecutive inflamației și faptului că procesul inflamator difuz împiedică transformarea secretorie a endometrului, deși funcția ovariană este normală.

Prezența procesului inflamator în mucoasă face ca regenerarea endometrului postmenstrual să se realizeze incomplet, astfel că în unele zone epiteliul de acoperire lipsește, ulcerațiile persistă și devin sursa sîngerărilor intermenstruale sau a menstruațiilor prelungite pînă la ciclul următor.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul endometritelor acute este în principiu tratamentul infecţiilor genitale în general. Antibioterapia în funcţie de sensibilitatea germenului (cu antibiogramă), corticoterapia, vitamine, calciu, repaus la pat şi pungă cu gheaţă pe abdomen, ca în orice proces inflamator acut abdominal, sînt măsurile ce trebuie indicate în mod curent.

Dacă endometrita a apărut în puerperalitate, se recomandă controlul cavităţii uterine pentru înlăturarea resturilor ovulare care întreţin infecţia. Pentru prevenirea unei diseminări a procesului inflamator, controlul se face sub protecţia antibioticelor.

Dacă se bănuieşte prezenţa unui polip, este necesară îndepărtarea acestuia prin chiuretaj. Doze mici de estrogeni grăbesc epitelizarea şi deci vindecarea procesului inflamator.

Din punct de vedere morfologic endometrita acută se poate prezenta sub diverse forme :

— **Endometrita catarală** este forma cea mai puţin manifestă în care simptomatologia clinică poate fi nesesizabilă. Ea este reprezentată numai prin leucoree (fluor albus), simptom adesea total ignorat. Din punct de vedere macroscopic, endometrul este îngroşat, edematos, moale, hiperemic, cu picheteuri hemoragice şi cu un redus exsudat, eventual sanguinolent, în cavitate. Aspectul microscopic al acestei forme este de hiperemie, edem, infiltraţie leucocitară (în zona de suprafaţă a endometrului şi în lumenul glandelor) şi celule epiteliale descuamate.

Endometrita acută catarală este de obicei rezultatul infecţiei gonococice. Există însă şi endometrite acute neinfecţioase care se datoresc unor agenţi chimici, fizici, toxici sau traumatici şi care se caracterizează prin predominanţa leziunilor exsudative în endometru.

Cînd agentul cauzal microbian este foarte toxic, se dezvoltă o leziune inflamatorie pseudomembranoasă, necrotică, denumită **„endometrita difterică”**. Această formă este întîlnită în diverse boli infecţioase (difterie, scarlatină, febră tifoidă), dar cel mai adesea este urmarea unei infecţii puerperale sau a unui avort. Macroscopic cavitatea uterină este ocupată de o membrană brun-murdară. La examenul microscopic se găsesc întinse leziuni de necroză, infiltraţie cu polinucleare în stromă şi glande, precum şi intensă hiperemie.

Scanned with OKEN Scanner

O varietate specială a endometritelor acute este „**endometrita hemoragică acută**" în care endometrul este bogat infiltrat cu hematii și leucocite (produsă de streptococul hemolitic).

Endometrita acută purulentă este o entitate în care leziunile inflamatorii sînt mai avansate decît cele descrise mai sus. Ea poate fi de natură gonococică. Din punct de vedere macroscopic, se caracterizează prin prezența unei mucoase îngroșate, roșie-brună, cu mici eroziuni superficiale și cu puroi în cavitatea uterină. Examenul microscopic precizează că leziunile inflamatorii și purulente infiltrează nu numai mucoasa uterină ci și miometrul, uneori pînă la seroasă, cu aspect de leziune flegmonoasă. Leziunile inflamatorii se pot extinde și la organele din jur: salpinge, ligament larg, ovar, perete pelvin.

În cazul în care canalul cervical se obturează parțial sau total în urma unei cicatrizări, cauterizări, terapie iradiantă, endometrită senilă sau proliferare tumorală, cu existența primară sau secundară a bacilului coli, streptococ, stafilococ sau bacilul Koch, puroiul din cavitate nu se poate elimina și se instalează o piometrie. În această situație uterul se mărește de volum, devine rotund și fluctuent, lumenul este destins iar pereții sînt subțiri, așa încît organul ia aspectul unei pungi cu puroi (pyometra) care, foarte rar, se poate rupe.

Histologic, în cavitatea uterinâ, după eliminarea puroiului, se poate găsi un țesut de granulație cu leucocite și exsudat inflamator. Alteori, endometrul acoperit de masa purulentă are aspect de endometrită senilă.

Endometrul mai poate prezenta leziuni necrotico-inflamatorii de diverse grade cînd în cavitatea uterină se găsește: sînge (hematometrie), lichid apos, clar (hidrometrie — asociată de obicei cu un carcinom de corp uterin, carcinom de trompă sau cu o tuberculoză genitală), gaze (physometrie), gaze și puroi (physopiometrie) sau material cremos, gălbui (colesteometrie).

O formă specială de endometrită acută este **endometrita puerperală** survenită după avort sau după naștere. Agentul patogen cel mai frecvent întîlnit, este streptococul hemolitic iar sursa de infecție o pot constitui diversele manevre obstetricale, instrumente obstetricale, mîinile obstetricianului, propagarea unei infecții vaginale.

Endometrita puerperală se poate prezenta sub mai multe forme morfo-clinice: **endometrita puerperală putridă** (metrita disecantă) caracterizată prin prezența de procese trombotice și

Scanned with OKEN Scanner

distrucţia putridă a resturilor de placentă cu sau fără producere de gaze, şi **endometrita puerperală septică**, forma cea mai gravă septicemică, în care din focarul endometrial se pot detaşa emboli septici care se pot localiza în diverse organe unde formează microabcese.

Uterul este mărit de volum, moale, cu cavitatea lărgită şi cu mici depozite purulente pe mucoasă. Mucoasa necrozată se detaşează uşor de pe miometrul necrotic. Venele uterine apar trombozate, iar în parametre se pot observa leziuni de tromboflebită. Dacă procesul inflamator interesează peretele uterin în toată grosimea sa, leziunea capătă aspect flegmonos şi se instalează parametrita, perimetrita flegmonoasă şi peritonita.

Leziunea poate avansa către vena renală şi vena cavă inferioară şi se pot produce embolii pulmonare şi microabcese (septico-pioemice).

Aceste forme anatomo-clinice se întîlnesc astăzi mai rar datorită precocităţii diagnosticului şi unei terapii specifice cu antibiotice.

Una din problemele importante ale endometritelor acute este modul în care persistă inflamaţia într-un endometru care se regenerează ciclic. În cazul leziunilor inflamatorii de vecinătate, reactualizarea leziunilor se face prin însămînţări de contiguitate, dar şi prin leziunile rămase în endometrul bazal restant, postmenstrual. Se notează că 35% din bolnavele cu endometrită au antecedente infecţioase genitale (cervicite, salpingite). Din punct de vedere funcţional 55% din bolnave au menstre neregulate (dismenoree, metroragii), 40% au dureri pelvine şi lombare, 36,8% se consultă pentru sterilitate. **Prezenţa unei inflamaţii genitale are influenţă asupra maturării hormonale a endometrului. Se semnalează în special o insuficienţă luteală, deci se produc tulburări de receptivitate. În diagnosticarea acestor leziuni, o metodă importantă în afara examenului bacteriologic este biopsia de endometru care trebuie însă executată într-un anumit moment al ciclului, în care să nu se găsească elemente inflamatorii în endometru în mod fiziologic. În această situaţie, ziua cea mai propice pentru biopsie este a 22-a — a 23-a din ciclu.**

Endometrita cronică nespecifică

În mod obişnuit, o endometrită cronică trebuie să urmeze unei forme acute sau subacute nerezolvate terapeutic. Asemeni

Scanned with OKEN Scanner

unor forme de endometrită acută, endometrita cronică poate exista fără manifestări clinice deosebite. Se pune însă întrebarea dacă se poate vorbi de o adevărată endometrită cronică. Așa cum s-a arătat la capitolul privitor la aspectul histologic normal al endometrului, prezența de limfocite inegal distribuite sau de aglomerări limfoide este semnalată în cursul ciclului în stroma endometrului și face obiectul diagnosticului diferențial în special pentru ziua 1—4, 7—8 și mai ales pentru ziua 27—28. Pe aceste imagini, un ochi neavizat ar putea emite diagnosticul de endometrită cronică. Hirtschmann și Adler (1907) precizează că endometrita cronică se caracterizează prin infiltrația stromei cu plasmociți. Haines și Taylor (1962) pun la îndoială existența unei endometrite cronice adevărate în afara cazului în care există un factor etiologic cunoscut cum ar fi: corp străin, resturi placentare, tumoră uterină. După părerea acestor autori sînt de luat în considerație numai datele clinice, cu toate că și infiltrația limfoplasmocitară poate fi un semn valoros.

Simptomatologia endometritelor cronice este în general redusă și nu prea variată între diversele forme morfologice. Leucoreea nu este întotdeauna prezentă, iar atunci cînd există ea poate fi dată și de vaginita sau cervicita cu care se asociază adesea leziunile endometrului. Spre deosebire de cervicită, care se însoțește de o leucoree abundentă și filantă, în endometrită leucoreea este albă sau palid galbenă, neiritantă.

Hemoragia din endometrita cronică este de tip menstrual, fluxul este însă modificat în special cantitativ, menoragia se asociază. Explicația stă în hipertrofia mucoasei uterine din aceste situații și în creșterea suprafeței vasculare. Uneori sîngerarea apare după un act sexual sau după un efort fizic.

Durerea este și ea de cele mai multe ori menstruală și se datorește unei componente miometriale a inflamației care face contracția uterină dureroasă. Eliminarea unei mucoase hipertrofiate sau a unor țesuturi necrotice datorită procesului inflamator, contribuie de asemenea la apariția contracțiilor dureroase. Durerea pelvină este mai frecventă, se întîlnește între menstre și în timpul actului sexual. Durerea localizată în regiunea sacrată se datorește asocierii unei cervicite cu o endometrită. La femeia tînără endometrita cronică poate să coincidă cu o perioadă de sterilitate, iar după un chiuretaj bioptic se produce concepția.

Endometrita cronică este de obicei asociată cu leziuni inflamatorii și ale altor segmente cum sînt ovarul, trompa sau

Scanned with OKEN Scanner

peritoneul pelvin, astfel că simptomatologia devine mai complexă și mai intensă.

Semnele fizice sînt obișnuit discrete. Uterul este ușor mărit de volum, sensibil la palpare și mobilizare. Endometrul cervical este foarte frecvent afectat de procesul inflamator și se manifestă printr-o secreție abundentă. Histerografia precizează adesea prezența unui endometru îngroșat, neregulat, cu denivelări ale peretelui muscular care este rigid și scleros. Conturul cavității uterine este dantelat și imaginea este neomogenă.

Diagnosticul diferențial se face cu endometrita tuberculoasă, sarcina uterină oprită în evoluție și neoplasmul de corp uterin.

Terapeutica obișnuită a endometritelor cronice constă în antibioterapie, corticoterapie, vaccinare și fizioterapie administrate în mod intermitent și o perioadă mare de timp. Rezultatele sînt însă inconstante. De multe ori un chiuretaj bioptic vindecă leziunea prin eliminarea mucoasei patologice.

Din punct de vedere morfologic pot fi identificate următoarele forme macro-microscopice : endometrita cronică hipertrofică, endometrita cronică atrofică (ambele grefate și pe o transformare hormonală a endometrului), endometrita cronică interstițială, endometrita cronică senilă, endometrita cronică cu piometrie, endometrita cronică limfocitară, endometrita cronică granulomatoasă.

În cele ce urmează vom expune cîteva date morfo-clinice obținute din literatura de specialitate și din experiența personală în legătură cu formele de endometrită enumerate mai sus.

Endometrita cronică hipertrofică se caracterizează macroscopic prin îngroșare marcată, hiperemie și edem la nivelul endometrului. La examenul microscopic se constată că hipertrofia mucoasei se datorește unei infiltrații inflamatorii cronice cu proliferarea țesutului de granulație la nivelul corionului. Glandele endometriale devin neregulate și de dimensiuni inegale. Obliterarea glandelor de către țesutul de granulație poate determina apariția modificărilor chistice, leziuni care se pretează la diagnostic diferențial cu hiperplazia glandulo-chistică. Acesteia din urmă îi lipsește infiltrația inflamatorie și scleroza cicatricială.

Endometrita cronică atrofică este caracterizată prin subțierea mucoasei și scleroza corionului (în care se găsesc și infiltrații inflamatorii cronice). Glandele sînt mici, atrofiate și rare.

Endometrita cronică interstițială, deși contestată de unii, se impune totuși prin existența leziunilor inflamatorii în inter-

Scanned with OKEN Scanner

stițiul endometrului. La congresul de patologie de la Budapesta (1973), Scholz și Váradi prezintă experiența lor pe 500 endometre recoltate de la femei între 39—45 ani. Aspectul microscopic al leziunilor a constat în prezența edemului și a unei infiltrații limfocitare interstițiale. Sîngerările neregulțate și de intensitate variată au fost simptomul clinic comun al acestor cazuri. În antecedentele bolnavelor au fost adesea semnalate avorturi repetate și terapie orală contraceptivă.

Endometrita interstițială s-a complicat în 20% din cazuri cu hiperplazia glandulo-chistică. Pe baza experienței lor, autorii citați consideră că endometrita interstițială nu este o simplă leziune inflamatorie, ci este indusă de o disfuncție ovariană.

Endometrita cronică cu piometrie (pyometra) se aseamănă cu leziunile descrise la capitolul endometritelor acute cu piometrie.

Endometrita cronică limfocitară. cunoscută și sub denumirea de „limfomul lui Cotte", este o formă relativ frecvent întîlnită în patologia endometrială africană (P. Bourgoin — 1964, 24 din 34 cazuri studiate la Dakar). În antecedentele bolnavelor cu endometrită limfocitară au fost semnalate : sterilitatea primară, sterilitatea secundară, avorturile repetate. Din punct de vedere clinic, această formă se caracterizează prin perioade de amenoree mai mult sau mai puțin durabile, urmate fie de metroragii, fie de oligospanomenoree. În cazurile în care ciclurile menstruale au fost normale, ele au fost însoțite de un important sindrom dureros.

Ca leziuni asociate au fost semnalate : vaginita cu trichomonas și candida albicans, salpingite cronice, hidrosalpinx.

Din punct de vedere microscopic, endometrita cronică limfocitară se caracterizează prin infiltrarea parțială sau în totalitate a spațiului interglandular cu limfociți. Atunci cînd infiltrația este parțială, ea are aspect de mici aglomerări limfoide, așa cum se întîlnesc — în alte proporții — în endometrul normal. Unii autori (Heuls și Huber — 1961) atribuie aceste aspecte unei hiperfoliculinemii. Această opinie nu are însă explicație în cazurile în care dozările hormonale au fost absolut normale. Alți autori (Bret și Duperrat — 1956) interpretează leziunea ca o tuberculoză de endometru în fază de regresie.

Endometrita cronică sincițială este caracterizată prin transformarea sincițială a epiteliului tubilor glandulari. Aceste aspecte sînt descrise în detaliu la capitolul leziunilor distrofice ale endometrului.

Scanned with OKEN Scanner

Endometrita cronică granulomatoasă este o formă rară de endometrită cronică nespecifică caracterizată prin prezența unor aspecte granulomatoase la nivelul endometrului. C. Demay și A. J. Bret (1965) publică observația unei bolnave în vîrstă de 60 de ani, menopauzată de 10 ani, care prezenta hemoragii intermitente de cîteva luni. O biopsie de endometru a evidențiat prezența unei leziuni granulomatoase la nivelul mucoasei. Bolnava este histerectomizată și la examenul macroscopic uterul se prezintă mărit de volum, cu endometrul neregulat, îngroșat. La examenul microscopic al piesei se descrie următorul aspect: structura endometrială este ștearsă, glandele sînt absente aproape în totalitate și înlocuite de un foarte bogat infiltrat celular dens și difuz, care înaintează în miometru sub formă de travee scleroase, paucicelulare. Acest infiltrat are aspect de granulom polimorf (limfocite, plasmocite, histiocite, polinucleare neutrofile, eozinofile) cu zone întunecate și zone clare. Zonele clare sînt alcătuite din celule xantomatoase cu citoplasma spumoasă și cu nuclei multipli, neregulați sau cu mitoze, în timp ce zonele întunecate sînt formate din aglomerări limfoide. În alte cîmpuri se găsesc celule cu aspecte de trecere între epitelioide și gigante, constituind noduli pseudotuberculoizi. În această masă granulomatoasă se mai disting din loc în loc cîteva glande alterate, chistice, cu o substanță puriformă în lumen, cu membrana bazală ruptă și invadată de țesutul de granulație limfo-histiocitar și celule gigante și xantomatoase.

Evoluția acestei leziuni se face către scleroză. Etiologia bacilară sau imunitară sînt cele două cauze mai frecvent amintite. Histogeneza acestei leziuni granulomatoase pare să se datoreze unei reacții a țesutului la lipoizii eliberați prin distrucția epiteliului glandular de către un agent oarecare. Această ipoteză a fost verificată și experimental. Leziunea începe cu o agresiune infecțioasă nedemonstrată și se termină cu o endometrită granulomatoasă hemoragică, cel mai adesea confundată cu un adenocarcinom pentru care se face histerectomia.

Diagnosticul de varietate este stabilit de anatomopatolog.

Endometrita senilă. La menopauză și în special în postmenopauză, concomitent cu atrofia uterului, se produce și atrofia endometrului ca o consecință a încetării funcției ovariene. În acest endometru stroma este fibroasă, redusă cantitativ, glandele sînt micșorate ca volum, unele din ele prezintă orificiul închis iar glanda este transformată chistic. Vascularizația este redusă în

Scanned with OKEN Scanner

mod vizibil. Pe acest endometru atrofic, slab vascularizat, se pot grefa microorganisme variate provenite cel mai adesea din vagin (în special în prezența unei vaginite senile). Majoritatea germenilor sînt piogeni. În prezența acestora endometrul suferă o serie de modificări inflamatorii reprezentate mai ales prin infiltrații abundente limfo-plasmocitare, dar și prin leziuni vasculare, ulcerații acoperite cu țesut de granulație, hemoragii, necroze. Leziunile nu se limitează numai la endometru, ele se infiltrează și în miometru pe suprafețe diferite, iar uneori, prin stenoza inflamatorie a istmului, se obține o cavitate uterină închisă plină cu puroi (piometria, pyometra). Cîteodată endometrul senil restant se metaplaziază epidermoid (insular sau pe toată suprafața cavității uterine) realizînd leziunea denumită „ichtyosis endometrii". Din punct de vedere clinic, endometrita senilă se caracterizează prin prezența unei leucorei în cantitate redusă, rareori sub formă de debacluri purulente, mici hemoragii, rareori o hemoragie abundentă, dureri de mică intensitate localizate frecvent în hipogastru și regiunea sacrată. Dacă durerea devine colicativă este semn că în cavitatea uterină s-a acumulat o cantitate mai mare de puroi. Rar apare febră și discretă alterare a stării generale.

Diagnosticul este stabilit de către examenul genital. La examenul cu valvele se remarcă prezența secreției sanguino-purulente sau numai purulente care se elimină din cavitatea uterină. Examenul digital vaginal evidențiază un uter redus ca dimensiuni, dar foarte dureros la palpare și mobilizare, sau un uter mărit de volum și piriform, în cazul instalării unei piometrii.

La examenul de laborator se evidențiază o floră microbiană banală, cel mai adesea cu germeni piogeni.

Evoluția endometritei senile este lentă, trenantă, cu remisiuni frecvente. Tratamentul acestei leziuni constă în dilatația colului uterin cu controlul bioptic al cavității uterine, pentru a exclude o eventuală neoplazie de endometru, și administrarea de antibiotice în funcție de sensibilitatea germenului. Antibioticele sînt asociate de obicei cu estrogeni pe cale orală. Concomitent se tratează și vaginita, de asemenea cu antibiotice și estrogeni. Dacă după acest tratament sîngerările persistă, se indică histerectomia în scop profilactic, deoarece atrofia post-climacterium și inflamația cronică a endometrului senil pot fi urmate de ichtyoză, dar pot antrena și dezvoltarea unui carcinom malpighian la nivelul corpului uterin.

Scanned with OKEN Scanner

Leziuni inflamatorii specifice (endometrite specifice)

Dintre leziunile inflamatorii specifice de la nivelul endometrului, tuberculoza este leziunea cea mai frecventă. Forme foarte rar citate sînt: endometrita sifilitică și actinomicotică, ultima fiind aproape întotdeauna concomitentă sau consecutivă unei leziuni de la nivelul colonului sau apendicelui. Alte forme de endometrită specifică sînt sarcoidoza și endometrita ricketsiană.

a) **Endometrita tuberculoasă.** Endometrita tuberculoasă nu poate fi privită din toate punctele de vedere ca o entitate aparte, deoarece ea este intim intricată cu tuberculoza celorlalte organe din sfera genitală, ceea ce face ca multe din aspectele sale să fie interpretate în cadrul tuberculozei genitale în general.

Aspectele morfo-clinice ale tuberculozei genitale sînt discutate în literatură încă de la începutul secolului. La noi în țară această problemă a fost tratată pentru prima dată de Daniel (1925), apoi de A. Babeș (1926), Birca, Jovin (1932), Șoimaru (1933), Nasta, Plătăreanu și Pratogherol (1934), Săvulescu și Vasiliu (1950—1953), Nasta, Eskenasy și Nicolescu (1957), Bîrzu, Sava și Necula (1961, 1963, 1966), Aburel și Petrescu (1970), I. Sava (1974).

Datele statistice arată că în ultimii 30 de ani incidența tuberculozei genitale a crescut, în timp ce incidența generală a tuberculozei s-a micșorat. Vîrsta frecvent afectată a suferit o deplasare către perioada adultă cu creșterea formelor de tuberculoză productivă și fibroasă, deci cu evoluție lentă, în mare parte datorită prezenței tuberculostaticelor. Frecvența tuberculozei genitale este redusă, dacă se cercetează o populație feminină fără nici un criteriu de selecție. Paldrik și Topolsky (1965) o întîlnesc cu o frecvență de 0,34%, Aburel și Petrescu semnalează frecvența de 0,9%. În studiul global al afecțiunilor genitale, maladia ocupă 10% din cazuri pentru majoritatea autorilor (Eriksen — 1948, Marin-Bonachera — 1956, Botella-Llusia — 1958).

Dacă se analizează numai cazurile de sterilitate, frecvența bolii variază între 4—8%. Datele de necropsie arată că tuberculoza genitală se întîlnește într-o proporție de 7—10% din cazurile decedate cu tuberculoză extragenitală. În țara noastră Nasta,

Scanned with OKEN Scanner

Eskenasy și Nicolescu, pe 850 de necropsii cu tuberculoză pulmonară, au găsit localizarea genitală într-o proporție de 1,4%. Pe segmente tuberculoza are următoarea frecvență: tubară 100%, endometrială 72%, ovariană 30%, cervicală 3,5%, vaginală 0,5%, peritoneală 63% (după datele lui Greenberg — 1921).

Aburel și Petrescu (1970) găsesc localizarea tubară în 100%, endometrială în 56%, ovariană în 18%, cervicală în 9%. I. Sava (1974) pe 1 215 cazuri de tuberculoză peritoneo-genitală, a întîlnit localizarea endometrială în 120 de cazuri (10,4%), iar cea salpingiană în 147 de cazuri (12,1%).

Endometrita tuberculoasă este în mod frecvent asociată cu leziuni tuberculoase tubare sau peritoneale. Vîrsta preferată este între 25—30 ani, pe suportul unui endometru funcțional.

Căile de infecție pentru tuberculoza endometrială sînt aceleași ca și pentru celelalte segmente ale aparatului genital: directă, prin contiguitate și hematică (80% din cazuri), focarul tuberculos principal fiind de obicei localizat în pulmon. Primul segment genital afectat este trompa, de unde prin contiguitate (Kirchoff — 1955) sau pe cale hematogenă ori limfatică (Schröder — 1921) infecția tuberculoasă poate invada toate segmentele genitale. În acest sens, aproape întotdeauna o tuberculoză endometrială este secundară unei tuberculoze salpingiene, în cazul persistenței permeabilității trompei la nivelul ostiumului uterin.

Localizarea cea mai frecventă este fundul uterului și zonele periorificiale tubare. Leziunea endometrială se poate extinde și la miometru (miometrita tuberculoasă) sau la colul uterin (cervicita tuberculoasă). Procesul se poate produce și invers, deși mult mai rar, de la colul anterior lezat la endometru.

Apariția tuberculozei în sfera genitală este favorizată de un număr de factori aparținînd mediului intern sau mediului extern. Factori favorizanți din mediul intern sînt:

— Vîrsta: este cunoscută incidența inflamației tuberculoase mai crescută la pubertate datorită atît unei deosebite excitabilități neuropsihice cît și factorilor endocrini incomplet eliberați. Incidența tuberculozei genitale este de 85—95% în grupa de vîrstă 25—35 ani.

La menopauză se remarcă o reactivare a formelor latente de tuberculoză prin scăderea rezistenței organismului și incapacitatea acestui organism bătrîn de a elabora anticorpi.

— Viața sexuală cu toată suita ei de factori: menstruația, sarcina, avorturile repetate, nașterea, excesul sexual, alăptarea,

Scanned with OKEN Scanner

sînt tot atîtea elemente favorizante pentru instalarea tuberculozei genitale și agravarea ei.

— Hormonii și în mod deosebit hiperestrogenia se presupune că ar determina o congestie pelvină asociată cu o oxigenare deosebită tisulară, care ar favoriza dezvoltarea bacilului Koch. Nevinny-Stickel (1952) se bazează în susținerea acestei păreri pe faptul că în 24% din biopsiile de endometru cu leziuni tuberculoase, alături de acestea se găseau imagini de hiperplazie glandulo-chistică a mucoasei.

Hormonul tiroidian și steroizii corticosuprarenali sînt și ei implicați în dezvoltarea procesului tuberculos în sfera genitală.

Această acțiune hormonală cu rol de factor favorizant nu este însă unanim admisă.

— Factorii de rasă și constituționali au fost în mod fals corelați cu apariți procesului tuberculos la nivelul genital, ei reducîndu-se de fapt la factorii de mediu social.

În afara factorilor de mediu intern, alți factori de mediu extern ca: intervenții chirurgicale, profesiunea bolnavelor, factori alimentari și social-economici sînt incriminați în instalarea și extinderea procesului tuberculos la acest nivel.

Diagnosticul endometritei tuberculoase se integrează ca și pînă aici în diagnosticul tuberculozei genitale, folosind aceleași metode.

Cele mai cunoscute și întrebuințate metode de diagnostic sînt:

— diagnosticul bacteriologic prin care se evidențiază prezența B. K (Mycobacterium tuberculosis) în diverse produse recoltate de la bolnavă.

— Examenul citologic care constă în evidențierea pe frotiuri a limfocitelor, celulelor epitelioide sau a celulelor gigante, martore ale prezenței procesului tuberculos.

— Examenul histo-cito-hormonal al endometrului folosește materialul obținut prin chiuretaj nu numai pentru diagnosticul procesului tuberculos, dar și pentru stabilirea reactivității generale și a echilibrului estrogeni/progesteron din organism. Aceasta se realizează prin examenul mucoasei endometriale în focarul inflamator, în imediata vecinătate a acestuia și la distanță de el. Numeroși autori au remarcat prezența unor aspecte de endometrită hiperplazică de tip estrogenic în vecinătatea leziunilor bacilare. Acesta a fost argumentul pentru susținerea ideii

Scanned with OKEN Scanner

că hiperestrogenia favorizează dezvoltarea procesului tuberculos (Durat, Chirov, Mollard, Maurizio etc. — cit. Sava — 1974).

Alți autori consideră că endometrul tuberculos își păstrează receptivitatea hormonală normală în 74% din cazuri (sau cifre apropiate: Carenza și Alesandr 60,8%, Zandar 69%, Nevinny-Stickel 72%, Suzuki 88,4%). (cit. Sava 1974). Aburel și Petrescu (1970), din analiza cazurilor personale, ajung la concluzia că o acțiune estro-progesteronică în limite normale sau cu nivel ușor crescut este favorabilă procesului de apărare, în timp ce aceeași acțiune, dar de intensitate slabă sau prea puternică, pare defavorabilă acestui proces. Această constatare are valoare practică în sensul că la o acțiune estro-progesteronică slabă se pot adăuga estrogeni pe cale generală, în timp ce în hiperestrogenii sînt utili gestagenii de sinteză sau testosteronul. Autorii subliniază acțiunea antiinflamatorie a hormonilor sexuali ca și rolul lor în menținerea troficității țesuturilor și în apărarea locală și generală. I. Sava (1974), pe un bogat material personal, găsește aspecte hormonale normale în apropierea procesului tuberculos în 15% din cazuri și modificări hormonale în 85% (hiperplazie glandulo-chistică, atrofie și sclero-atrofie de endometru, insuficiență foliculinică, insuficiență foliculino-leuteinică și mucoasă în fază secretorie).

— Diagnosticul morfologic se referă la examenul anatomopatologic al endometrului obținut prin raclarea cu o chiuretă mică a pereților cavității uterine și a endocolului (în mod separat). După opinia lui Aburel și Petrescu, această biopsie dă rezultate mai corecte dacă este executată înaintea menstruației, în timp ce Sava crede că mai eficientă este biopsia din prima zi de menstruație, deoarece se poate recolta și sînge menstrual pentru examene suplimentare. Materialul obținut se fixează în formol și se prelucrează la parafină. Pentru obținerea unui rezultat corect, o condiție obligatorie este prelucrarea a cît mai multe fragmente de țesut. În acest mod se pot obține rezultate exacte pînă la 75,5% (Sava, pe 1 215 cazuri urmărite). Metoda se adresează în mod deosebit diagnosticului endometritei bacilare.

Chiuretajul bioptic al cavității uterine, în scop diagnostic, este contraindicat în formele acute sau subacute de tuberculoză ca și în formele macrolezionale cu VSH peste 20 mm. În orice caz, prelevarea materialului endometrial trebuie făcută sub protecția tuberculostaticelor și sub supraveghere medicală.

Scanned with OKEN Scanner

Interpretarea unei biopsii de endometru cere o competență deosebită din partea anatomopatologului, din cauza variabilității aspectelor morfologice sub care se poate prezenta leziunea tuberculoasă, datorită momentului în care este surprinsă și din cauza formelor atipice de tuberculoză.

Mai trebuie menționat faptul că examenul histopatologic separat nu poate confirma întotdeauna diagnosticul de tuberculoză decît în prezența strictă a foliculului tuberculos tipic. În alte situații, acest examen trebuie corelat cu alte date ca: pleurezie în antecedente, stenoză tubară la examenul histerosalpingografic, formațiuni tuberculoide în endometru, elemente sigure de tuberculoză genitală.

Dificultatea de diagnostic morfologic stă, printre altele, în identificarea fazelor evolutive ale foliculului tuberculos (foliculul Köster), deoarece nu întotdeauna acesta este surprins în forma sa matură, cu toate elementele constitutive (cazeificare, celule Langhans, celule epitelioide și limfociți la periferia procesului).

Este știut că leziunea începe printr-o vascularită cu proliferarea endoteliului pînă la obstrucția vasului respectiv și cu aglomerare de limfociți perivascular. În consecință, o primă etapă este reprezentată de foliculul limfocitar care într-o fază următoare va prezenta resturi necrotice și apariția de celule epitelioide. Acestea vor forma foliculul epitelioid adesea întîlnit în secțiunile histologice. După unele opinii prin unirea mai multor celule epitelioide se realizează celula gigantă de tip Langhans și în faza finală, zona centrală de necroză se lărgește și foliculul Köster matur este constituit. Această evoluție durează de obicei 18—35 zile. Evoluția ulterioară a unui folicul poate avea mai multe aspecte: el se poate cazeifica în totalitate, alteori se poate uni cu alți foliculi, se poate încapsula fibros sau fibro-hialin, se poate calcifica sau osifica, ori se poate ulcera prin eliminarea cazeumului.

O biopsie de endometru poate surprinde oricare din aceste faze de evoluție a foliculului tuberculos.

Un aspect care nu trebuie neglijat este acela obținut după un tratament cu tuberculostatice, situație în care leziunea tuberculoasă are tendință la fibrozare, iar din foliculul tuberculos au rămas doar foliculi limfoizi, care în ultimă instanță sînt resorbiți complet sau mai persistă ca mici aglomerări de celule rotunde, dovada vindecării procesului tuberculos (Frangenheim, Zander, Brux 1965, Nogales, 1966, Kardos 1958, 1959).

Scanned with OKEN Scanner

În sprijinul metodelor optice de diagnostic morfologic sînt solicitate uneori microscopia electronică și histochimia. Astfel, Isidor (1953) notează că prezența aparatului Golgi este expresia activității celulelor gigante și epitelioide în foliculul tuberculos, după cum prezența acizilor nucleici și marea încărcare glicogenică a celulei elimină diagnosticul de celulă gigantă de corp străin. Examenele histochimice au mai detectat în foliculul tuberculos prezența de incluzii lipidice și colesterolice, grăsimi specifice (în celule gigante), fosfatide și steroli (Gründland și col. — 1950), ca și prezența tirozinei (Kasabian — 1965).

Problema care se pune este dacă examenul morfologic este suficient pentru diagnostic. Unii autori cum sînt Witt, Overbeck, Haun etc. cred că pe lîngă acest examen sînt necesare și alte probe suplimentare. Alți autori ca Brux (1971), Dupré-Froment (1965), Bret (1956), Kardos (1958, 1959, 1961), cred că diagnosticul morfologic microscopic este suficient și afirmă că însăși prezența unui folicul epitelioid sau a unui folicul limfoid cu necroză centrală și cîteva epitelioide sînt suficienți pentru diagnosticul de tuberculoză.

Aburel și Petrescu (1970) sînt de părere că în cazul prezenței de foliculi limfocitari este indicat să se repete chiuretajul după un tratament cu 2—3 tablete de 1 mg foliculină zilnic, primele 14 zile din ciclu, 1—2 luni.

Examenul la congelare a fragmentelor obținute „per operator" nu este util pentru endometru.

Pentru precizarea diagnosticului tuberculozei genitale și a tuberculozei de endometru în special mai pot fi utilizate următoarele tehnici și metode de laborator și paraclinice: histerosalpingografia, insuflația tubară, colposcopia și histeroscopia, celioscopia și culdoscopia, laparotomia exploratrice, urocromometria după instilație de colorant, reacția la tuberculină, proba leucolizei, VSH etc. Fiecare dintre acestea are o importanță particulară și aportul lor în diagnosticul tuberculozei genitale va fi amintit mai pe larg la capitolul aspectelor clinice.

În ceea ce privește anatomia patologică a endometritei tuberculoase se pot distinge unele aspecte mai deosebite atît sub raport macroscopic cît și microscopic. Din punct de vedere macroscopic, se descriu următoarele forme:

— endometrita miliară — situație în care leziunea face parte dintr-o tuberculoză miliară generalizată diseminată pe cale hematogenă. În această formă endometrul prezintă cîteva granu-

Scanned with OKEN Scanner

laţii cenuşii-gălbui, unele cu cazeificare centrofoliculară. Uterul este mărit, moale, dureros spontan ;

— endometrita ulceroasă este o formă mai rară şi reprezintă de obicei un stadiu evolutiv mai avansat al endometritei miliare. Uterul este uşor mărit, dureros. La secţiune endometrul prezintă pierderi de substanţă rotunde sau ovalare, cu marginile indurate, iar suprafaţa ulcerată este neregulată şi acoperită de cazeum. Uneori leziunea se întinde pe toată suprafaţa endometrului, iar în profunzime poate interesa straturile musculare ;

— endometrita hipertrofică este de asemenea o formă mai rară şi se întîlneşte la femei mai în vîrstă, de obicei cu bogate antecedente bacilare. Uterul este uşor mărit de volum, iar la secţiune se constată că endometrul este hipertrofiat, cu suprafaţa neregulată, vegetant polipoidă. Polipii pot fi pediculaţi sau sesili, cu localizare predilectă pe fundul uterului sau pe unul din pereţi şi sînt, din punct de vedere microscopic, zone de hiperplazie glandulo-chistică endometrială. Aceste vegetaţii pot obstrua orificiul intern al colului uterin, cauza hematometriei sau a piometriei instalată ulterior.

Endometrita purulentă de retenţie (piometria) este de asemenea o formă rar întîlnită, prezentă în special la vîrste mai înaintate. Această formă poate fi provocată, în afară de obstrucţia cervico-istmică prin mucoasa hiperplaziată, şi de prezenţa unui proces bacilar persistent mai multe cicluri. La examenul macroscopic uterul poate să fie hipertrofiat în grade variabile, iar la secţiune cavitatea uterină este mult lărgită, uneori cu pereţi neregulaţi prin depunerea de cazeum, alteori cu pereţi netezi, dar cu cavitatea plină cu puroi nefetid, grunjos, sau fetid şi maroniu dacă s-a supraadăugat o infecţie banală.

Din punct de vedere microscopic, diagnosticul de tuberculoză de endometru nu poate fi pus decît în prezenţa foliculului tuberculos a cărui evoluţie şi regresie a fost deja descrisă. Este de asemenea cunoscut faptul că o biopsie de endometru poate surprinde oricare din fazele de evoluţie ale procesului tuberculos şi în consecinţă, se pot ivi numeroase probleme de diagnostic histopatologic. În scopul sistematizării acestor imagini, Brux şi Dupré-Froment (1965), pe studiul a 331 cazuri de endometrită tuberculoasă, împart leziunile tuberculoase în „tipice şi atipice". Aspectele tipice sînt reprezentate prin următoarele imagini :

Scanned with OKEN Scanner

a) leziuni exsudative (formate din zone de necroză, resturi nucleare, celule gigante la periferia necrozei, exsudat, remanieri foliculare, leziuni confluente);

b) leziuni ulcero-cazeoase (alcătuite din mase de cazeum cu celule gigante și epitelioide la periferie) fără impregnări calcare;

c) leziuni fibrocazeoase (în care se observă o margine scleroasă, cazeum în centru, impregnări calcare și cristale de acizi grași).

În cadrul leziunilor atipice sînt enumerate următoarele aspecte:

a) foliculi incipienți care sînt alcătuiți din insule de limfociți. În această situație diagnosticul oscilează între o endometrită banală, subacută și o tuberculoză atipică, paucibacilară;

b) foliculi remaniați care pot avea o evoluție scleroasă sau pot conține corpi „Schaumann" (mici formațiuni alcătuite din imbricarea a 2—3 celule gigante multinucleate, cu citoplasma ușor rozie, cu un cristal de acid gras sau o incluzie calcară). La periferia corpilor Schaumann se pot găsi macrofage cu citoplasma clară, spumoasă. Formațiunile apar ca niște calcosferiți.

Între formele atipice se mai pot întîlni aglomerări de celule epitelioide fără celule gigante sau numai celule gigante fără alte elemente celulare în jur. Aceste aspecte variază de la caz la caz sau chiar la același caz, în funcție de momentul cînd s-a efectuat biopsia.

Eskenasy și Grünberg, făcînd un studiu comparativ pe endometre recoltate în diverse perioade ale ciclului, au arătat că sînt necesare 15—23 zile pentru formarea unui granulom tuberculos. Aceasta ar putea să explice existența de forme așa-numite „atipice" în care aspectul leziunilor fac ca diagnosticul să oscileze între diversele granulomatoze.

Alte forme greu interpretabile se obțin și în cursul tratamentului cu tuberculostatice, cînd în afara fibrozării procesul proliferativ tuberculos devine lent și poate face loc unei hiperplazii reticulare adesea atît de marcată încît se pot realiza aspecte pseudo-reticulo-sarcomatoase (Eskenasy). Aceste imagini fac ca diagnosticul diferențial microscopic al endometritei tuberculoase să fie uneori greu de realizat, cu următoarele modificări patologice granulomatoase:

— granulomul de corp străin prezent în retențiile de vilozități coriale sau cheaguri sanguine;

— reacții granulomatoase în prezența unui tub glandular cu procese de citoliză în epiteliu (Moricard și col.);

Scanned with OKEN Scanner

— microgome luetice (Gaffier și Cordus);
— leziuni histologice produse de coccidioză (aspectele au fost întîlnite frecvent în Hawai, SUA și Italia și au fost relatate în lucrările lui Russel și col., Wormley, Manoid, Rosenthal, Jacobson, Page și Bovels) (cit. Sava G. 1974).
— modificări histologice produse de unele infecții microbiene sau virotice, leziunile fiind în stadiul de vindecare;
— reacții granulomatoase în prezența unor micoze sau monilioze;
— reacții lipogranulomatoase după histerosalpingografii cu lipiodol;
— prezența leziunilor de endometrită cronică limfocitară cu caracter insular (limfomul lui Cotte).

Această multitudine de posibilități de eroare cer anatomopatologului o pregătire deosebită în interpretarea microscopică a produsului patologic, dar în același timp impun clinicianului o atentă anamneză și un examen clinic competent.

Simptomatologia endometritei tuberculoase este variabilă în funcție de extinderea leziunii, stadiul de evoluție a bolii, vechimea bolii și momentul apariției acesteia. Dat fiind criteriile după care au încercat să se conducă clasificările clinice, nu este de mirare că aceste clasificări sînt atît de numeroase.

Din totalul de 2320 biopsii de endometru, piese chirurgicale și piese necroptice executate în intervalul 1949—1974 în laboratorul de anatomie patologică al Spitalului nr. 2 din Iași, diagnosticul de endometrită tuberculoasă a fost stabilit în 23 de cazuri. Vîrstele extreme ale acestora au fost între 28—72 de ani, cu frecvența cea mai mare între 28—40 de ani. În toate cazurile diagnosticul a fost precizat prin examenul histologic, numai în prezența foliculului tuberculos tipic. În cazurile în care, în secțiunea microscopică au existat aspecte dubioase, pacienta a fost rechemată și reexaminată cînd pînă au fost evidențiate leziunile tipice de tuberculoză.

Una din dificultățile de diagnostic microscopic a fost confuzia posibilă cu sarcoidoza, în eventuala localizare a acesteia la endometru. În toate aceste situații, urmărirea cazului și secțiunile seriate ale produsului de biopsie au demonstrat originea bacilară a produsului patologic.

În lucrarea de față vom reproduce locul de încadrare a endometritei tuberculoase în două din clasificările care ni s-au părut

Scanned with OKEN Scanner

mai utile și complete. Este vorba de clasificările publicate de Aburel și Petrescu (1970) și de I. Sava (1974).

În clasificarea lui Aburel și Petrescu, formele clinice de tuberculoză genitală sînt împărțite în : tuberculoză inferioară (vulvă, vagin, col) și tuberculoză superioară metro-anexială. În cadrul acestora din urmă autorii disting următoarele categorii : metroanexite microlezionale, metroanexite neglijate cu macroleziuni, metroanexite asociate și forme sechelare în tuberculoza genitală vindecată clinic.

Clasificarea adoptată de I. Sava este anatomo-clinico-topografică. În această clasificare există forme lezionale înalte, mijlocii (uterine și cervicale) și joase.

În expunerea noastră vom încerca să introducem și factorul „vîrstă" care are totuși importanța lui în manifestările bacilare endometriale.

Astfel, în prima copilărie și la pubertate, fără a fi o excepție, tuberculoza se asociază și cu alte localizări (peritoneale, pulmonare, intestinale), simptomatologia fiind dominată de aceste localizări. Diagnosticul de endometrită bacilară este greu de stabilit în această perioadă. El este recunoscut ulterior prin sechelele lăsate de procesul tuberculos (amenoree, sterilitate, uter infantil). Orice infecție utero-anexială la tinerele fete trebuie să pună în discuție și diagnosticul de tuberculoză.

În perioada de activitate genitală, simptomatologia este mai bogată și este în raport cu stadiul de evoluție a leziunii. Starea generală nu este alterată decît în cazurile acute și extinse. Durerea, leucoreea și tulburările menstruale domină tabloul clinic, cu variații individuale. Dacă procesul endometrial este vechi, amenoreea și sterilitatea sînt simptomele dominante. *În 5—10% din cazuri sterilitatea are ca etiologie o endometrită bacilară.*

Endometrita acută tuberculoasă se manifestă ca orice proces inflamator acut, cu mențiunea că apare obișnuit după un avort sau o naștere, urmate sau nu de un chiuretaj, ori se instalează după orice intervenție chirurgicală cu rol de traumă. Ceea ce pare mai deosebit în această formă este metroragia persistentă și rebelă la orice tratament, precum și starea permanentă de subfebrilitate.

Aceste semne pot fi ușor atribuite unei endometrite banale, dar o biopsie de endometru ca și culturi sau inoculări (la cobai) de sînge menstrual sau produs de chiuretaj pot preciza diagnosticul. Examenul genital în endometrita bacilară nu este carac-

Scanned with OKEN Scanner

teristic. Uterul poate fi mic, dacă leziunile au apărut în copilărie sau adolescență. De obicei aceste utere mici se asociază cu oligomenoreea și sterilitatea. Alteori uterul este de dimensiuni normale sau ușor mărit, sensibil la presiune, aspect ce nu diferă cu nimic de orice leziune inflamatorie banală. Examenul local poate însă depista leziuni asociate utero-anexiale care pot interesa și peritoneul pelvin.

În procesele tuberculoase cronice pot fi adesea întîlnite deviațiile de poziție și rigiditatea parametrelor.

Endometrita bacilară în premenopauză și menopauză este puțin frecventă. Pînă în 1969 au fost publicate în literatură 66 cazuri (Cognat și col. — 1969). Bret și Legros (1956) afirmă că după menopauză cazurile de tuberculoză genitală sînt rare, deoarece scăderea activității ovariene duce la atrofia mucoasei uterine, situație nefavorabilă pentru dezvoltarea unui proces bacilar. Se poate pune problema dacă endometrita tuberculoasă este apărută în postmenopauză sau este redeșteptarea unui focar vechi endometrial ori de la alt nivel. Numeroși autori optează pentru ultima supoziție (Cognat și col. — 1969) cu mențiunea că în această fază intervin, ca factori favorizanți, reactivările hormonale ovariene sau suprarenaliene. Hemoragia este simptomul cel mai frecvent întîlnit, ea avînd aspectul unei metroragii care nu răspunde la un tratament obișnuit și care — de cele mai multe ori — este atribuită modificărilor hiperplazice endometriale din vecinătatea procesului bacilar, despre care s-a mai vorbit. Elementul care diferențiază hiperplazia din endometrita bacilară de hiperplaziile hormonale este absența glicogenului în cazul celei bacilare. Tuberculoza endometrială din premenopauză și menopauză este rareori zgomotoasă, cu un debut acut. Febra, durerea colicativă și evacuările intermitente de puroi se datoresc asocierii cu o infecție banală. În majoritatea cazurilor colul uterin se obstruează prin procesul de granulomatoză bacilară și se constituie piometria. În această situație uterul este mărit de volum, piriform, moale și foarte dureros la palpare. Asocierea unui neoplasm de endometru cu tuberculoza mucoasei nu este rară în această perioadă.

În ceea ce privește diagnosticarea unei tuberculoze genitale, în afara diagnosticului bacteriologic și morfologic despre care s-a mai vorbit, un rol deosebit îl au anamneza și examenul clinic general al bolnavei. Vor fi astfel descoperite antecedente bacilare (pleurezie, tuberculoză pulmonară, peritonită bacilară) sau chiar

Scanned with OKEN Scanner

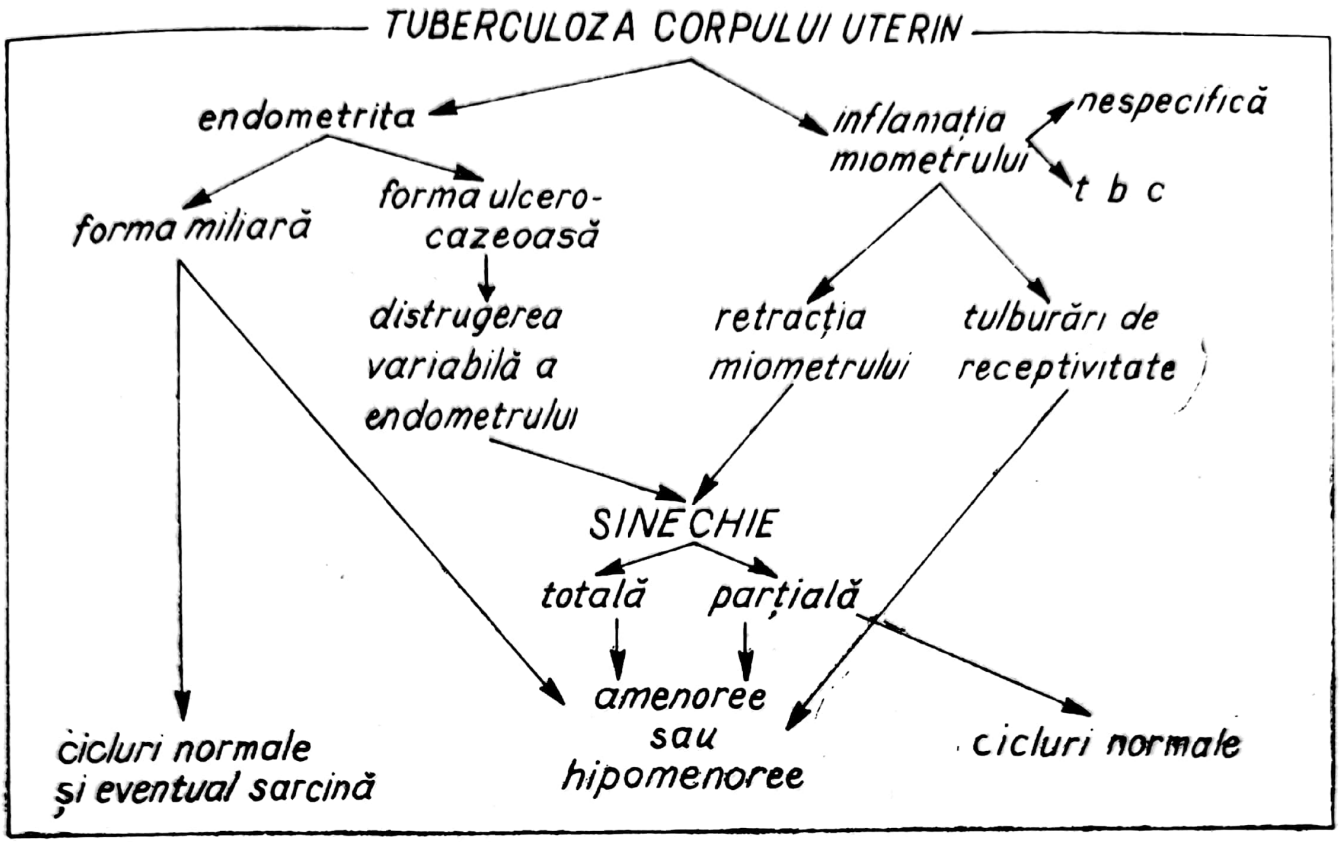
o tuberculoză activă cu o localizare oarecare. Nu trebuie neglijate nici afecțiunile genitale considerate „banale" dar care nu răspund la tratament și care pot fi suspectate de tuberculoză. Sterilitatea primară, hemoragiile uterine fără explicație organică sau hormonală, subfebrilitatea de lungă durată apărută după o naștere sau un avort, asociată sau nu cu metroragii și la care tratamentul obișnuit a rămas fără răspuns, necesită explorări mai ample în direcția unei inflamații bacilare. Examenul genital, care evidențiază utere mici, trompe scleroase, deviații uterine, la femei tinere fără un trecut ginecologic sau obstetrical, pun de asemenea problema unor leziuni bacilare. În aceste situații examenele paraclinice pot da indicații prețioase.

Histero- și salpingografia sînt în acest sens tehnici dintre cele mai întrebuințate. În tuberculoza endometrială incipientă, cînd leziunile sînt situate la suprafața mucoasei uterine, imaginea radiologică a cavității uterine nu este modificată. În procesele mai avansate, odată cu apariția leziunilor ulcerative, endometrul capătă expresia radiologică. În aceste situații cavitatea uterină prezintă un contur neregulat, cu margini dințate sau ondulate. Bret și Legros (1956) susțin că dacă fundul uterului prezintă o convexitate exagerată, acesta este un semn de endometrită tuberculoasă, după cum imaginea unei mucoase îngroșate poate însemna același lucru. Uneori sînt evidențiate imagini lacunare date de nodulii tuberculoși care proemină în cavitatea uterină. Cazeificarea acestora se va traduce prin apariția de nișe în „deget de mănușă".

Un semn de probabilitate în diagnosticul radiologic al tuberculozei, admis de cei mai mulți autori, este invazia veno-limfatică de către substanța de contrast prin pătrunderea prin endometrul lezat, preluarea și vehicularea acesteia de venele și limfaticele miometrului (Jedberg — 1950, Ekengren și Ryden — 1950, Aburel și Petrescu — 1970, Sava — 1974). Unii autori consideră refluxul veno-limfatic ca un semn patognomonic pentru forma evolutivă a endometritei bacilare. Alți autori afirmă că acesta este doar un semn de probabilitate și că trebuie coroborat și cu alte date de laborator.

Una din complicațiile mai rare ale tuberculozei de endometru este sinechia uterină. Ea a fost descrisă de Rieck în 1902 și a fost apoi atent analizată în lucrările lui Schiffman (1914), Pestalozza (1922), Fernandez Ruiz (1944), Hold (1949), Netter, Musset și Solal (1965), Rochet și Dargent (1966).

Scanned with OKEN Scanner



Tabel nr. 2 — Interrelația dintre tuberculoza corpului uterin și ciclul menstrual

În literatura de specialitate au fost raportate cazuri de sinechie totală de origine bacilară după tratament cu tuberculostatice.

Această evoluție permite presupunerea că în endometru mai rămîn insule cu leziuni de tuberculoză evolutivă care vor contribui — după terminarea chimioterapiei — la organizarea sclerogranulomatoasă a cavității uterine.

Aspectul radiologic de sinechie uterină sau cavitate dantelată este semn patognomotic de tuberculoză endometrială (Netter, Musset — 1965, Aburel și Petrescu — 1970). Mulți autori afirmă că sinechia uterină constituie o modalitate de vindecare a tuberculozei endometriale (Netter și Musset — 1955, 1965; Morin și Bariers — 1966). J. de Brux (1960) afirmă că sinechia este expresia unei tuberculoze evolutive, eventual chiar extrem de activă. Dubois și col. (1970) consideră că ambele opinii sînt valabile și că totul depinde de momentul diagnosticului sinechiei: dacă în procesul aderențial este interesată numai mucoasa ute-

Scanned with OKEN Scanner

rină, leziunea se poate vindeca spontan sau cu tratament. Dacă procesul inflamator este mai profund, el se asociază cu o miometrită bacilară, care în anumite circumstanţe poate fi sursa unor reactivări bacilare. Biopsia de endometru în sinechia uterină va prezenta o mucoasă atrofică, involuată, prezentă parţial mai ales în jurul leziunilor bacilare al căror aspect este cunoscut. În mod cu totul excepţional se poate găsi un endometru ciclic.

Alte investigaţii pentru diagnosticarea tuberculozei genitale sînt: ginecografia, flebografia, arteriografia, limfografia, a căror valoare este descrisă în cărţile de specialitate. Celioscopia cu injectarea de albastru de metilen în cavitatea uterină poate oferi unele precizări de diagnostic în tuberculoza endometrială și de miometru. Colorarea cu albastru a miometrului presupune existența unui endometru lezat. Colorantul trece apoi în venele și limfaticele miometrului.

Histeroscopia este tehnica prin care se pot evidenţia granulaţiile sau vegetaţiile bacilare. Aceasta este utilizată mai ales în executarea biopsiei dirijate, localizînd zona optimă de prelevare a fragmentelor tisulare suspecte.

Evoluția unei endometrite bacilare ca și a tuberculozei genitale în general, spontan sau sub tratament, se face către vindecare sau spre stabilizarea procesului inflamator. Formele latente ale tuberculozei genitale constituie de fapt aspecte de vindecare cu „defect" care, în cazul endometritei tuberculoase, se manifestă prin tulburări menstruale (amenoree, oligomenoree sau metroragii), sterilitate, nevralgii pelvine.

În general, evoluția unui proces bacilar este imprevizibilă, deoarece există diferite variaţii individuale în funcţie de cantitatea de bacili, de virulența lor și de reacţiile imunologice ale organismului. Dacă în mod spontan sau prin tratament este delimitată cazeificarea, se poate conta pe o „restitutio ad integrum". Un tratament corect și mai ales aplicat la timp, în cazul tinerelor fete, se poate termina cu vindecare totală și fără sechele. Scleroza, care este întîlnită adesea la toate nivelele aparatului genital cu leziuni bacilare, se presupune că este rezultatul unui tratament cu streptomicină și corticoizi. Din acest motiv, în ultima perioadă s-a renunțat la tratamentul cu streptomicină în tuberculoza genitală, în favoarea altor tuberculostatice.

Deși localizarea genitală a tuberculozei nu are un interes vital, așa cum este cazul tuberculozei pulmonare, peritoneale sau meningeale, aplicarea unui tratament corect se impune pentru

Scanned with OKEN Scanner

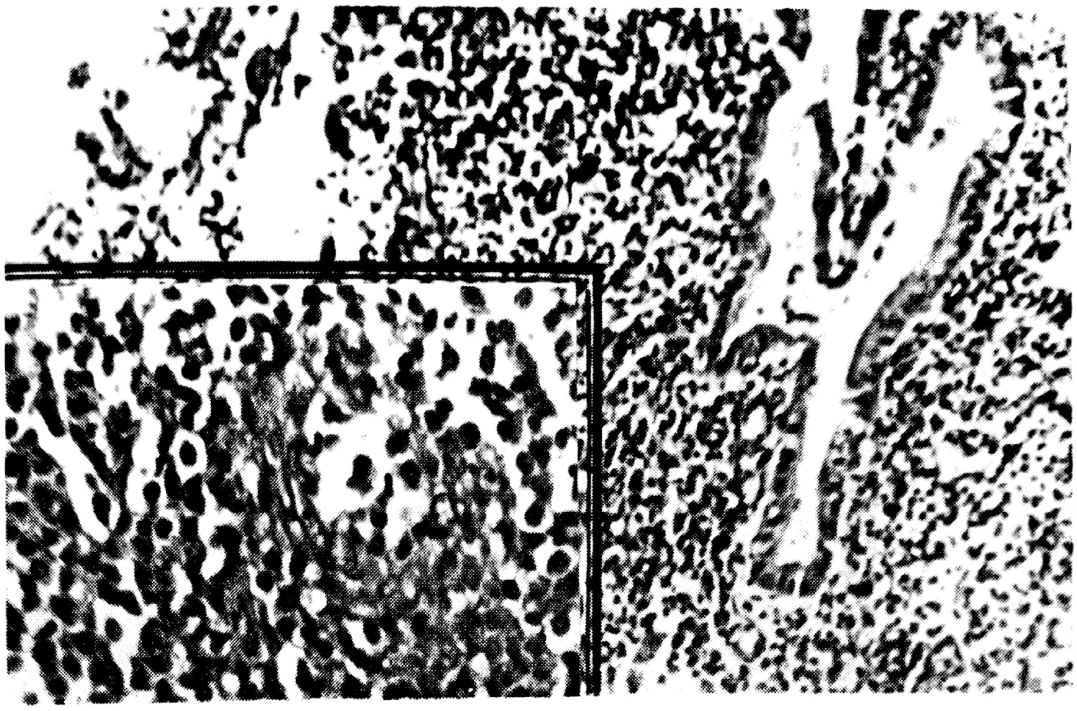


Fig. 18

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Endometrită acută nespecifică (cu detaliu de vas).

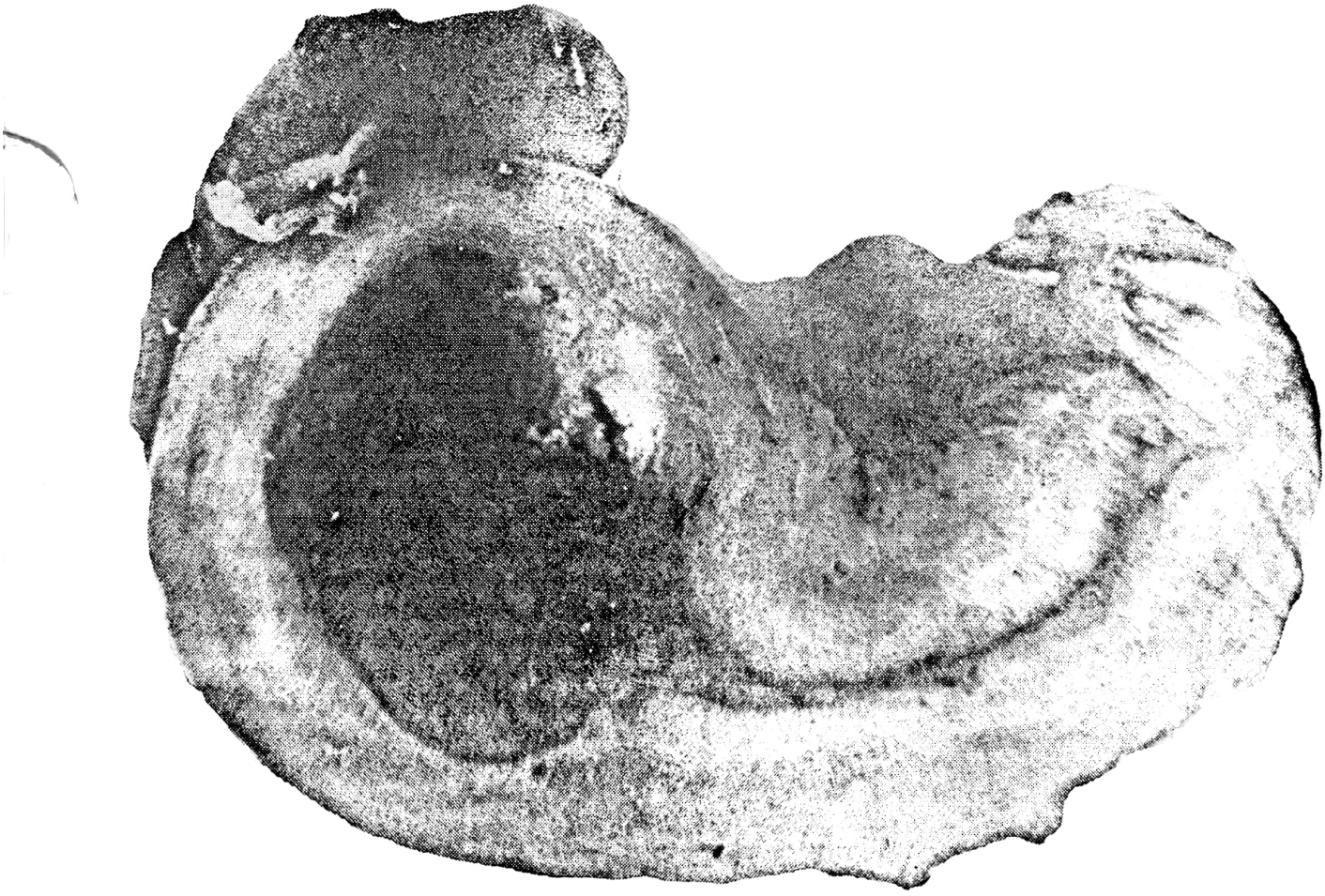


Fig. 19

Uter cu piometrie (puroi parțial evacuat).

Scanned with OKEN Scanner

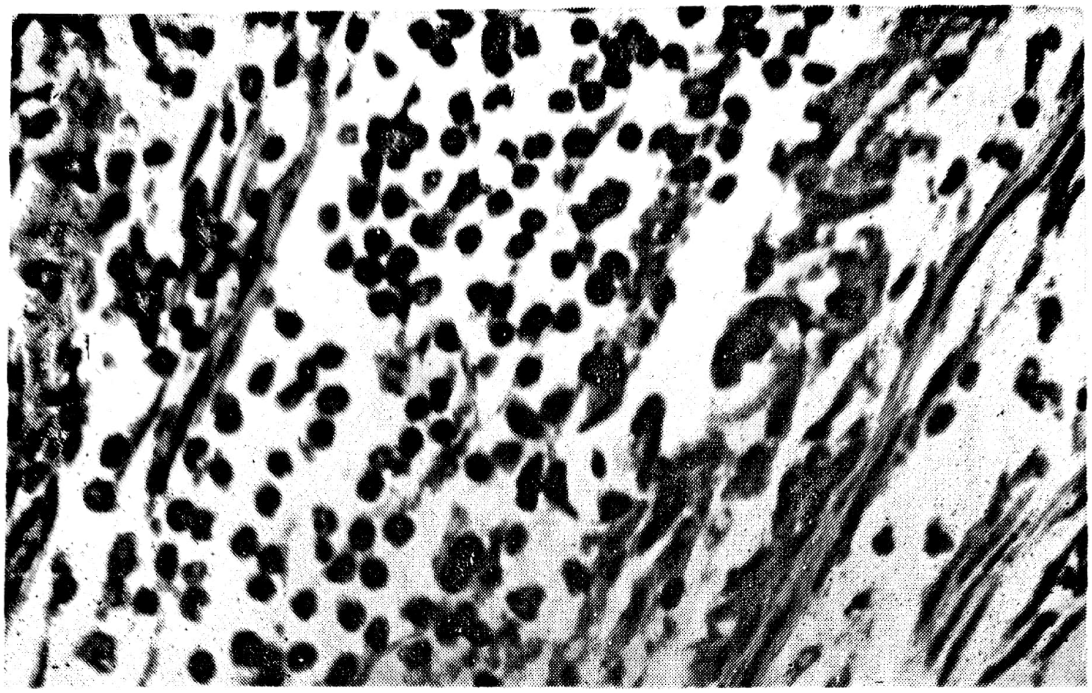


Fig. 20

oc. 5 ×, ob. 7, col., H.E.
Endomiometrită purulentă.

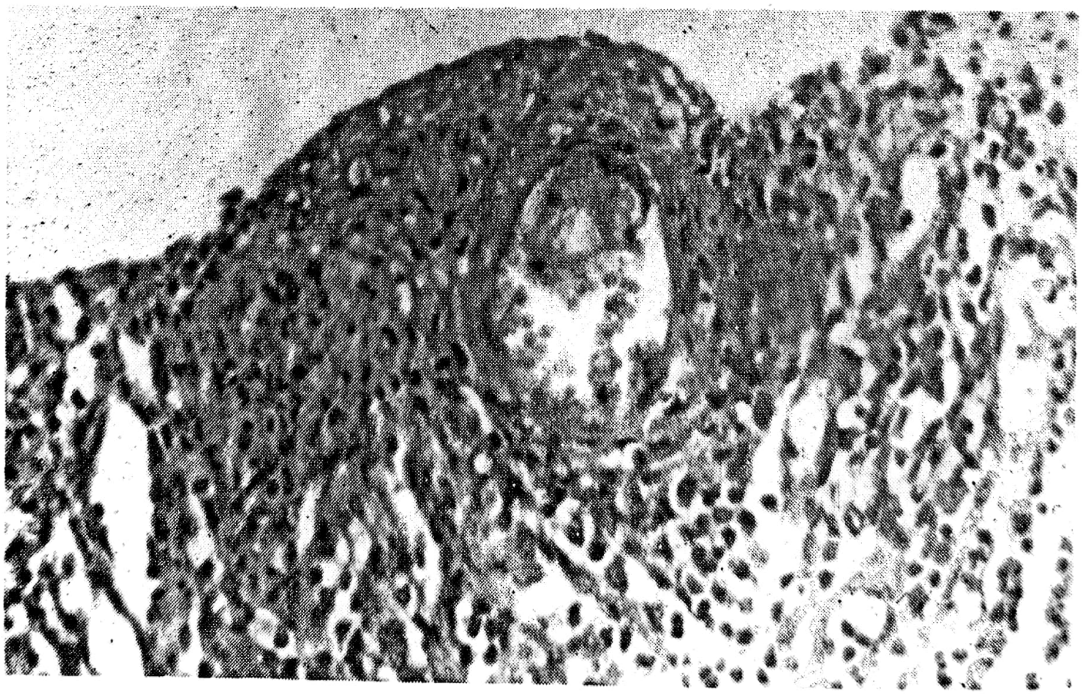


Fig. 21

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Endometrită cronică granulomatoasă.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 22

oc. 5 ×, ob. 3, col. H.E.
Endometrită senilă (chistică).

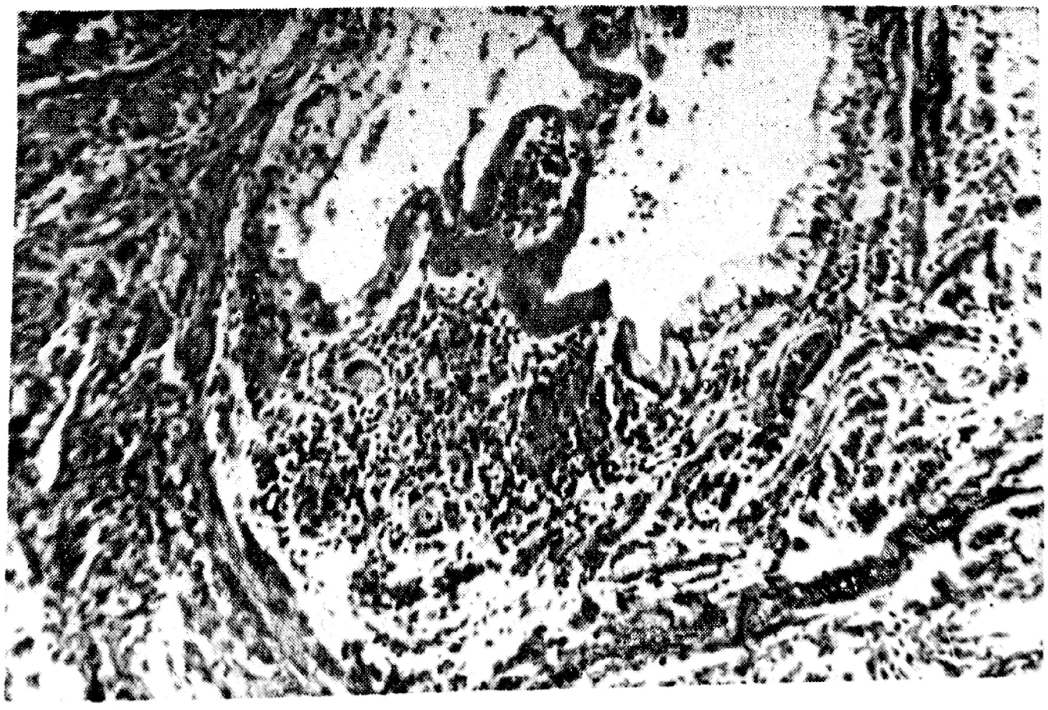


Fig. 24

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Endometrită tuberculoasă (tuberculoză productivă).

Scanned with OKEN Scanner

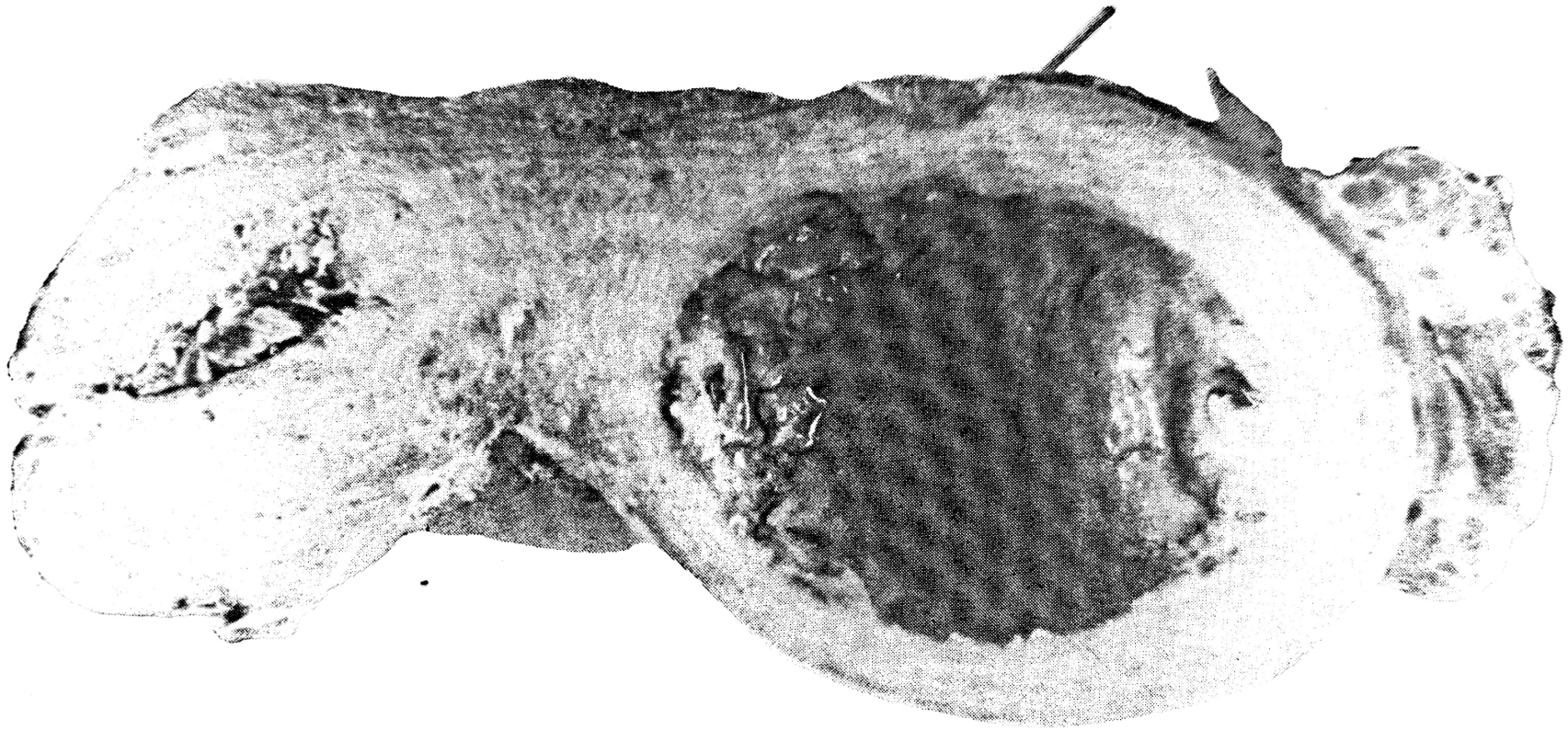


Fig. 23

Tuberculoză uterină (leziuni ulcero-cazeoase).

Scanned with OKEN Scanner

reglementarea funcției genitale și ameliorarea potențialului de reproducere.

Durata tratamentului este în funcție de o serie de factori cum sînt: tipul leziunii, bogăția în bacili, sensibilitatea acestora la terapie, reactivitatea subiectului. Astfel, leziunile recente de tip exsudativ și cazeos, ca și leziunile productive (cu prezența foliculului tuberculos) dispar după tratament, pe cînd leziunile vechi, cu caracter fibrocazeos persistă, în ciuda unui tratament bine condus. Endometrita tuberculoasă are însă o șansă în plus de vindecare față de alte localizări genitale, datorită calității endometrului de a se elimina ciclic, eliminare care antrenează și mare parte din focarele bacilare, odată cu fiecare descuamare. Un element agravant este însă faptul că în majoritatea cazurilor endometrita bacilară este asociată cu alte leziuni cum sînt leziunile tubare sau peritoneale, astfel că inocularea endometrului se face intermitent sau continuu.

Din terapia antituberculoasă citățm preparatele mai frecvent folosite: streptomicina, kanamicina, cicloserina, rifampicina, izoniazida (INH), PAS. În general se asociază 2—3 preparate. Toate dau rezultate satisfăcătoare cu condiția să fie aplicate rațional și fondate pe un examen bacteriologic sau histologic. Calea de administrare a tuberculostaticelor în tratamentul endometritei bacilare izolate sau asociată cu alte localizări bacilare genitale este variată. Astfel, se folosește instilația utero-tubară, infiltrația în parametre, administrarea vaginală sau parenterală. Terapia antituberculoasă împiedică multiplicarea B. K dar nu are efect asupra formelor fibrocazeoase. În leziunile incipiente cu cazeificare puțin marcată vindecarea se face prin scleroză cu constituirea unor cicatrici. Asocierea corticoterapiei și a tripsinelor este utilă în formele rezistente cu reacții de tip alergic. Antibioterapia nespecifică poate fi asociată pentru a combate infecțiile banale supraadăugate.

Tratamentul chirurgical este în principiu un tratament conservator la femeile tinere sau în cazurile în care procesul inflamator nu este prea necrozant sau prea extins. La femeile în premenopauză sau la menopauză, cura chirurgicală radicală este preferată de toți autorii, fiind asociată unei terapii cu tuberculostatice timp de 3—6 luni, pentru a se evita diseminările peroperatorii posibile.

Pentru creșterea reactivității organismului, tratamentul cu tuberculostatice se asociază în mod curent cu o terapie comple-

Scanned with OKEN Scanner

mentară, care constă în: helioterapie, talasoterapie, balneoterapie, vitaminoterapie, ultrasunete; acestea, prin rolul lor antiexsudativ și tonifiant, stimulează organismul în procesul de vindecare.

b) **Alte endometrite cronice specifice.** Endometrita sifilitică și endometrita actinomicotică sînt extrem de rar citate în literatură, mai mult ca posibilități patologice decît ca realități. Ele prezintă aceleași caractere morfologice ca și la alte nivele în organism. Astfel, în cazul sifilisului, goma sifilitică în unul din stadiile sale evolutive, ca și reacțiile serologice adecvate, pot orienta diagnosticul, iar în cazul actinomicozei examenul microscopic cu prezența imaginilor actinomyces îndeplinesc același rol.

O formă de endometrită specifică mai deosebită și cu implicații clinice importante este „endometrita rickettsiană". În medicina veterinară Giroud a demonstrat că infecții generalizate determinate de rickettsii și pararickettsii au provocat avorturi spontane. Școala românească de ginecologie și de inframicrobiologie, în studiul asupra etiologiei avorturilor spontane, a descoperit un caz interesant și instructiv de endometrită rickettsiană prezentat de C. Mușețeanu și F. Lupu (1969).

Prin analogie cu endometrita rickettsiană, mai semnalăm că Thomaschek a prezentat cîteva avorturi de cauză toxoplasmică, în timp ce Remington, Melton și Jacobs (cit. Mușețeanu și Lupu — 1969) au izolat toxoplasma în utere prelevate operator sau la autopsie.

Au mai fost identificați și alți paraziți ca: „enterobius vermicularis" (Nairn, Duguid, Bret — cit. Mușețeanu și Lupu — 1969), „schistosoma haematobium" (Youssef și Shafeek — cit. Mușețeanu și Lupu — 1969) și varietatea sa „schistosoma manzoni", drept factori etiologici în unele endometrite cronice.

BIBLIOGRAFIE

Aburel E., Petrescu V. D. — *Zbl. Gynäk.*, 1959, 81, 1462.
Aburel E., Petrescu V. D. — *Rev. fr. Gynec. Obst.* 1961, 56, 299.
Aburel E., Petrescu V. D. — *La tuberculose génitale de la femme.* Ed. Medicală, București, 9170, Ed. Masson, Paris.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VII

DEZORDINI MENSTRUALE

Sîngerarea ciclică genitală feminină, menstruația, este o funcție fiziologică a cărei dereglare constituie un simptom important atît în bolile ginecologice cît și în afecțiunile altor sisteme și aparate.

Nomenclatura tulburărilor menstruale este legată de absența sau prezența acesteia, de aspectul și cantitatea sîngerării ca și de modul ei de succesiune. Dezordinile sau tulburările menstruale sînt considerate „disfuncționale" dacă nu se constată — local sau general — o cauză evidentă. Ele pot fi însă simptomatice în cadrul multiplelor endocrinopatii, cu caracter de semne minore comparativ cu tulburările preexistente în bolile endocrine.

Tulburările menstruale nu sînt încadrate într-o clasificare standard. Schemele existente în articole sau în tratate clasice variază după autor. Reproducem cîteva dintre acestea:

Aburel și col. 1959, Coja și col. 1966 utilizează elementul „cantitate" și împart tulburările menstruale în două grupe mari:

a) Menstruația abundentă:
   - menoragia (menstruația prelungită peste 7 zile);
   - polimenoreea (menstruație abundentă și frecventă);
   - hipermenoreea (menstruație abundentă cantitativ);
   - menometroragia (menstruație abundentă, frecvent neregulată).

b) Menstruație insuficientă:
   - hipomenoreea (menstruație cantitativ redusă);
   - oligomenoreea (cicluri reduse cantitativ și care se succed la intervale mari);
   - amenoreea (absența menstruației).

După Milcu și col. 1968, Filipescu și col. — 1972, tulburările menstruale se împart în:

Scanned with OKEN Scanner

1. Absența menstruației (amenoree);
2. Tulburări ciclice de ritm:
   — bradimenoree (cicluri menstruale rare);
   — spanomenoree (cicluri menstruale foarte rare, 2—4 pe an);
   — tahimenoree (cicluri menstruale dese).
3. Tulburări ciclice cantitative:
   — hipomenoree (flux menstrual redus);
   — hipemenoree (flux menstrual abundent).
4. Tulburări ciclice în durata ciclului:
   — oligomenoree (menstruație cu durată redusă);
   — polimenoree (menstruație prelungită peste 6 zile);
   — menoragie (menstruație prelungită peste 10 zile);
   — metroragie (hemoragie uterină produsă în afara ciclului menstrual).
5. Menopatie algică (dismenoreea).

Coope (1971) folosește termenul de menoragie pentru o menstruație abundentă.

— Epimenoreea și polimenoreea indică un ciclu scurt cu o cantitate redusă de sînge.

— Epimenoragia și polimenoragia indică un ciclu scurt cu o sîngerare abundentă și care se succede frecvent.

— Metroragia indică o sîngerare neregulată.

Deoarece nu poate exista o clasificare perfectă a tulburărilor menstruale din cauza complexității lor, mulți autori preferă studierea acestora în funcție de momentul de apariție (înainte, în timpul și după perioada de reproducere). Studierea lor după acest criteriu ar permite și o interpretare fiziopatologică a sîngerărilor uterine. Integrarea unei tulburări menstruale într-o categorie sau alta nu este greu de realizat, mai dificilă este însă determinarea cauzei care o produce și mai ales etichetarea ei ca o hemoragie disfuncțională sau o hemoragie de cauză organică.

Diagnosticul de hemoragie uterină funcțională se pune prin excluderea cauzelor generale sau locale care ar putea s-o genereze.

Așa cum s-a arătat mai sus, un element important de diagnostic este perioada în care se produc tulburările menstruale. După Béclère (1967), 98% din hemoragiile uterine întîlnite la pubertate sînt disfuncționale dar numai 70% din cele semnalate la menopauză au aceeași etichetă. În perioada de activitate genitală hemoragiile uterine sînt mai mult de cauză organică, lo-

Scanned with OKEN Scanner

cală sau generală. Aceste tulburări pot fi primitive sau secundare. Cele primitive apar la tinerele fete, frecvent la pubertate și se manifestă, în mod obișnuit, de la primele cicluri menstruale. Ele sînt produse, de cele mai multe ori, de anomalii congenitale sau ereditare.

Tulburările secundare sînt date de leziuni organice sau perturbări funcționale propriu-zise, foarte adesea determinate de infecții sau tumori. În general, o tulburare în succesiunea regulată a ciclului menstrual poate fi suspectată de:

— o leziune organică aparentă, puțin aparentă, sau inaparentă;

— tulburări funcționale de origine infecțioasă sau pur hormonale.

Aceste cauze de dezordini menstruale se pot întîlni în toate etapele vieții femeii, de la pubertate pînă la menopauză.

Dacă în cazul leziunilor organice aparente sau puțin aparente examenul clinic este de cele mai multe ori suficient pentru diagnostic, în leziunile organice inaparente este necesară o investigație paraclinică mai complexă. Tulburările funcționale se pot datora unei dereglări la un nivel oarecare din complexitatea sistemului nervos sau a sistemului endocrin, dereglare care perturbă apoi tot releul supra- și subjacent.

În cele ce urmează vom reproduce cîteva din opiniile mai recente în legătură cu aceste aspecte patologice.

I. Amenoreea

Amenoreea sau lipsa menstruației este considerată patologică dacă se produce în afara etapelor fiziologice (pînă la pubertate, menopauză, sarcină, lactație). Amenoreea este primară dacă nu a apărut nici un ciclu menstrual pînă la 18 ani și este secundară dacă lipsa menstruației s-a instalat după cîteva cicluri menstruale normale. Apariția amenoreii se datorește de cele mai multe ori unei cauze care se adresează axei hipotalamo-hipofiză-ovar-endometru.

A) **Amenoreea de origine hipotalamică** este cel mai frecvent funcțională și deci reversibilă; ea poate fi însă și organică și nu poate fi incriminată prima cauză fără a fi eliminată a doua.

Amenoreea de cauză funcțională se poate întîlni în diferite circumstanțe.

Scanned with OKEN Scanner

Situația în care menstruația apare după vîrsta de 18 ani, prin întîrzierea maturizării centrilor nervoși de comandă sau prin inhibiția acestora, se numește „*pubertate întîrziată*". Diagnosticul acestei stări se precizează prin apariția tardivă a unor semne de maturitate hipofizară (gonadotrofine urinare totale reduse cantitativ), ovariană (dezvoltarea sînilor, a vulvei, vaginului, uterului) sau suprarenală (pilozitate pubiană și axilară).

Anorexia mintală (nervoasă) este o cauză destul de frecventă în producerea amenoreii, care este de fapt un simptom în cadrul acestui sindrom.

Alte simptome menționate sînt: dezgust pentru alimente și apă, vărsături, scădere în greutate și în ultima fază, cașexie. Formele fruste sînt cele mai frecvente și se datoresc fobiei de îngrășare. Tratamentul este inconstant și de lungă durată (proteinoterapie, citratul de clomifen, cicluri artificiale).

Amenoreea de stress este secundară unei traume psihice (schimbarea locului de muncă, a climei, traume nervoase, teama de sarcină, insomnii, detenție etc.). Se presupune că toate aceste stări stressante produc modificări neuro-vasculare în sistemul hipotalamo-hipofizar (vasoconstricții repetate).

Menstruația se poate opri imediat sau amenoreea apare la un interval oarecare de timp, după producerea stressului. Deși eliminările globale de gonadotrofine totale sînt normale, estrogenii și progesteronul sînt scăzuți. Klinefelter și col. (1943) au constatat că în aceste situații LH hipofizar nu se mai produce și FSH-ul singur nu poate matura un folicul ovarian. Endometrul este permanent atrofic, cu glandele micșorate ca volum și număr, corionul redus, cu celule, mici, inactive. Seitz admite că amenoreea de cauză stressantă prezintă variații individuale. Ea se produce mai ales la persoanele ciclo-labile. Diagnosticul este ușor de stabilit prin istoric, examen clinic (aspectul normal al aparatelor și sistemelor), dozări hormonale (FSH normal, LH absent, estrogeni și progesteron scăzuți) și biopsia de endometru (endometru atrofic).

Tratamentul constă în îndepărtarea factorului stressant, psihoterapie, scoaterea din mediul familial sau de muncă, estrogeni în cantitate redusă pentru stimularea secreției de LH, citrat de clomifen.

Uneori în apariția amenoreii sînt implicate anomalii senzoriale, în special tulburările de vedere (prin intermediul glandei pineale) și tulburările de miros.

Scanned with OKEN Scanner

Pseudosarcina (sindrom psihogen) este întîlnit la femeile infertile care doresc în mod deosebit o sarcină, sau la femeile cu tulburări psihice de tip isteroid (Milcu și col. — 1968). La aceste cazuri se produce un dezechilibru cortico-subcortical cu maximum de acțiune hipotalamică și care va avea ca efect o descărcare exagerată de LRF cu deficit de FRF.

LH-ul secretat continuu va produce un corp galben persistent cu secreție excesivă de estrogeni și progesteron, antrenînd în ultimă instanță în organismul respectiv modificări similare cu cele din sarcină. Atît timp cît persistă corpul galben, endometrul se păstrează în fază estro-progestativă. Menstruația se produce cînd corpul galben involuează, printr-un fenomen de feed-back lung negativ sau prin extirparea chirurgicală a corpului galben.

Carențele alimentare și vitaminice de lungă durată pot avea drept urmare instalarea amenoreii la femeia adultă și lipsa de dezvoltare a aparatului genital în perioada pubertară.

Neurolepticele de tipul rezerpinei sau clorpromazinei pot determina o amenoree secundară asociată de obicei cu galactoreea.

Narcoticele și în special cele folosite o lungă perioadă de timp, pe lîngă alte tulburări psihice sau organice pot determina și amenoreea.

Amenoreea de cauze organice. Tumorile sau infecțiile apărute în copilărie sau în viața adultă pot produce compresiuni sau dezordini în regiunea hipotalamică care, aproape întotdeauna, interesează și hipofiza. Aceste modificări determină fie un infantilism genital, fie o atrofie a sistemului de reproducere.

— Sindromul Lawrence-Moore-Biedl, o formă congenitală a sindromului adipozo-genital, se caracterizează, pe lîngă infantilismul genital, cu asocierea de multiple malformații, cretinism și retinită pigmentară.

— Displazia olfactivo-genitală congenitală este cauzată de atrofia unei zone din encefal (hipotalamus, corpi mamilari, comisura albă anterioară, absența lobilor olfactivi sau unele malformații ale lobilor frontali). Pe lîngă alte semne somatice și endocrine, boala este asociată și cu amenoreea, deși gonadotrofinele sînt cantitativ normale, rar scăzute, estrogenii și progesteronul sînt scăzuți datorită nereceptivității la gonadotrofinele hipofizare a ovarelor care sînt mici și scleroase. Endometrul este atrofic, ca dealtfel toate segmentele sistemului de reproducere.

— Tumorile banale care distrug regiunea hipotalamică și hipofizară sînt urmate de amenoree și infantilism fără adipozitate.

Scanned with OKEN Scanner

— Infecţiile grave, encefalitele, meningo-encefalitele, rubeola, scarlatina, poliomielita etc. pot determina distrugerea totală sau parţială a unor zone hipotalamice sau hipofizare, cu scăderea marcată a hormonilor hipofizari.

— Arahnoiditele cloazonate, asociate sau nu cu hidrocefalie, pot determina apariţia amenoreii.

Din punct de vedere morfologic, în toate aceste situaţii endometrul este de tip atrofic, prin absenţa unei stimulări hormonale ovariene.

Considerăm că descrierea macroscopică şi microscopică a unui asemenea tip de endometru este inutilă, întrucît imaginea a mai fost prezentată în alte capitole.

B) **Amenoreea hipofizară**, Béclère (1967) susţine că în producerea de gonadotrofine hipofizare, aspectul patologic al hipofizei anterioare poate determina patru tipuri de anomalii:

1. insuficienţa hipofizară primitivă, din care va rezulta o insuficienţă ovariană (aşa-numitul hipohormonal global care se întîlneşte înainte de pubertate);

2. insuficienţă hormonală secundară unei naşteri, se întîlneşte la femeile menstruate normal pînă la acest episod fiziologic;

3. hiperfuncţie hipofizară primitivă congenitală cu exces de gonadotrofine care va duce la exces de secreţie hormonală (estrogeni) şi va determina amenoreea hiperhormonală întîlnită la tinerele fete sau la femei cu tulburări menstruale congenitale;

4. hiperfuncţia hipofizară secundară premenopauzică.

1. *Insuficienţa hipofizară primitivă* poate fi determinată de:

— nanismul hipofizar asociat sau nu cu infantilism genital, produs de orice tumoră apărută în copilărie sau de o hipoplazie congenitală hipofizară;

— sindromul Babinschi-Fröhlich, apărut în copilărie şi determinat de o tumoră hipofizară, produce un infantilism genital care rămîne ca atare în toată perioada de dezvoltare a subiectului. Dacă sindromul apare la adult, se instalează o amenoree secundară sau tulburări menstruale (cu caracter de insuficienţă) precum şi involuţia ulterioară a aparatului genital prin lipsa de hormoni gonadotropi ovarieni. Endometrul este atrofic sau hipotrofic, dacă mai sînt secretaţi hormoni ovarieni în cantitate minimă;

— craniofaringiomul apărut în copilărie determină sindromul Lorain-Levi. Apariţia tumorii la femeia adultă poate determina

Scanned with OKEN Scanner

amenoreea, datorită compresiunii care se produce în regiunea hipotalamo-hipofizară ;

— sindromul Forbes-Albright, Argonz del Castillo, este de origine lezională, frecvent tumorală și poate fi întîlnit în toate perioadele de activitate genitală. În acest sindrom, atrofia sistemului genital este dată de insuficiența ovariană secundară deficitului de FSH hipofizar, iar galactoreea este dată de o secreție crescută de prolactină și hormon somatotrop. În toate aceste situații endometrul este atrofic.

2. *Amenoreea de post-partum.* În afară de perioada de lactație, cînd amenoreea este fiziologică datorită probabil creșterii LH și scăderii de FSH, cu un nivel redus de estrogeni, absența menstruației după 4—5 luni de la naștere este considerată patologică de majoritatea autorilor.

— Folosirea excesivă de estrogeni sau droguri pentru inhibarea lactației, malnutriția, dieta restrictivă alimentară, condiții defavorabile de viață și de muncă sau dificultăți familiale, pot antrena o amenoree de post-partum.

— Sindromul Chiari-Frommel caracterizat prin galactoree, atrofie uterină cu amenoree și tulburări psihice, se datorește unei insuficiențe hipofizare și ovariene consecutive. FSH-ul și LH-ul sînt scăzuți ca și hormonii ovarieni ; prolactina este crescută.

În aceste situații endometrul este de asemenea atrofic.

— Sindromul Sheehan, produs de necroza hipofizară din post-partum, este forma cea mai frecventă de hipopituitarism. Colapsul vascular, șocul hemoragic, tromboza vasculară, vasospasmul sau o anoxie prelungită sînt suficiente pentru producerea unei necroze hipofizare. Formele severe ale acestui sindrom se caracterizează prin fenomene de panhipopituitarism (astenie, intoleranță la frig, hipoglicemie manifestă, scăderea libidoului, căderea fanerelor și atrofia aparatului genital).

Formele minore se manifestă prin amenoree și deficiență estrogenică marcată. Endometrul este de tip atrofic.

3. *Hiperfuncția hipofizară primitivă* congenitală cu exces de gonadotrofine care duce la o hiperstimulare ovariană cu producere de estrogeni în exces, va determina o amenoree hiperhormonală întîlnită la tinerele fete sau la femei cu tulburări menstruale congenitale. În aceste situații endometrul este hiperplazic, cu glandele mari, înmulțite numeric, îngroșate, neregulate. Stroma este edematoasă, discret hemoragică, celulele stromale sînt înmulțite (corion citogen).

Scanned with OKEN Scanner

Amenoreea este întreruptă de episoade hemoragice.

— Tumori diencefalo-hipofizare sau leziuni inflamatorii centrale ca și traumale psihice pot produce o hipersecreție hipofizară în direcție gonadotropă, care se manifestă fie prin pubertate precoce (dacă leziunea se produce în copilărie), fie prin amenoree secundară hiperhormonală, la femeia adultă, cu alternanțe de amenoree și hemoragie. Endometrul este hiperplazic, glandele sînt aproape întotdeauna în faza proliferativă.

4. *Hiperfuncția hipofizară secundară* premenopauzică și menopauzică se datorește lipsei de receptivitate a ovarului la gonadotrofinele hipofizare normale, care apare la un moment dat. Estrogenii ovarieni, cantitativ reduși, defrenează hipofiza care va secreta FSH în exces și care va reuși din cînd în cînd să mai dezvolte un folicul ovarian rămas încă receptiv. Endometrul este la început hiperplazic monofazic (fază proliferativă), apoi devine un endometru atrofic. La începutul instalării perioadei premenopauzice amenoreea alternează cu episoade hemoragice. Cu timpul se instalează o amenoree definitivă.

C) **Amenoreea ovariană** este de două tipuri: hipohormonală și hiperhormonală.

1. *Amenoreea hipohormonală* se produce în următoarele situații:

— anomalii de dezvoltare a gonadei primitive (agenezie gonadală, disgenezie gonadală, hipoplazie gonadală, ovar rudimentar, pseudohermafroditism, hermafroditism adevărat, testicul feminizant). Toate aceste stări patologice se datoresc unor anomalii cromozomiale (monosomia XO sau sindromul Turner, polisomia XXX, XXXX sau XXY, XXYY, mozaicism celular XO/XX, XO/XY, XO/XX/XXX etc.

Modificări în structura gonosomului X determină o diferențiere anormală a gonadei primitive. Infecții virale, iradieri, anomalii genetice, vîrsta părinților, cît și administrarea de androgeni la femeile gravide pot influența dezvoltarea gonadei embrionului feminin. În unele din aceste situații, cînd gonada mai prezintă cîțiva foliculi ovarieni și răspunde la stimuli hipofizari, pot să apară din cînd în cînd sîngerări uterine și uneori chiar sarcina (în trisomia gonosomică, mozaicism gonosomic).

— Hipogonadismul de origine centrală, datorită unor leziuni în sistemul hipotalamo-hipofizar (tumori, traumatisme, infecții virale), poate prezenta forme clinice variate. Elementul constant întîlnit în aceste situații este atrofia organelor genitale, atrofie

Scanned with OKEN Scanner

care poate fi primitivă sau secundară, după cum se instalează hipogonadismul.

— Displazia olfactivo-genitală — cauză de amenoree centrală, dar care se repercutează asupra ovarului, nu atît anatomic sau structural, cît fiziologic. Ovarul este congenital nereceptiv la stimuli gonadotropi care sînt secretaţi normal.

— Menopauza prematură se instalează de multe ori fără o cauză evidentă. În această situaţie estrogenii sînt scăzuţi, în timp ce gonadotrofinele hipofizare sînt crescute ca şi în menopauza instalată normal. Endometrul se atrofiază treptat. În producerea menopauzei premature se incriminează ereditatea, unele aberaţii cromozomiale (XXX), ovare cu hipertecoză prin secreţie exagerată de androgeni, inflamaţii pelvine, intervenţii chirurgicale pe ovar sau trompe, traume care pot produce leziuni vasculare şi modificări în secreţia endocrină a ovarului.

— Ovarul sclero-chistic din sindromul Stein-Leventhal, cauzat de o anomalie adeno-corticală, hipotiroidism, efect hipotalamo-hipofizar, sau anomalie în steroidogeneză ovariană, antrenează de cele mai multe ori o amenoree secundară, progresivă, uneori permanentă sau pentru mai mulţi ani. Sindromul se asociază cu hirsutism, sterilitate, ovare mari cu corticala groasă, fibroasă, conţinînd numeroşi foliculi chistici sau atretici. Corpii galbeni lipsesc cu desăvîrşire. Endometrul poate prezenta în acest sindrom aspecte foarte variate : el poate fi atrofic, discret hiperplazic în faza proliferativă avansată sau chiar hiperplazic, dar niciodată nu va prezenta aspecte de endometru secretor.

— Tumorile active de ovar (care determină amenoree prin hiperandrogenie) cum sînt : arenoblastomul, tumora cu celule lipidice, corticosuprarenalomul, ginandroblastomul etc., produc la început tulburări menstruale, apoi se instalează o amenoree urmată de defeminizarea subiectului.

În toate aceste cazuri, endometrul este de tip atrofic.

2. *Amenoreea hiperhormonală*, prin exces estrogenic, se întîlneşte la pubertate şi menopauză cînd se produc, un anumit timp, cicluri anovulatorii cu perioade de amenoree alternînd cu hemoragii uterine de intensităţi variate.

— Ovaropatiile hiperfoliculinice (folicul persistent, ovar chistic, hiperplazie tecală) determină perioade de amenoree urmate de metroragii rebele la tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Endometrul întîlnit în aceste situaţii este îngroşat, hipertrofiat, cu caractere microscopice de hiperplazie glandulo-chistică.

D) **Amenoreea uterină** poate fi produsă de următoarele cauze :

— absenţa congenitală a uterului. Sistemul de reproducere este însă normal, cazul respectiv nemanifestînd tulburări hormonale. Uneori aceste cazuri prezintă hemoragii vicariante (epistaxis, hemoptizii) ;

— absenţa uterului se poate asocia cu absenţa vaginului (S. Meyer, Rokitansky-Kuster). Malformaţia se produce în luna a II-a a vieţii intrauterine ;

— absenţa izolată a vaginului sau imperforaţia himenului determină o falsă amenoree, numai în primul an de la instalarea pubertăţii, deoarece sîngele menstrual se acumulează deasupra barajului ;

— „metroza de receptivitate" (Moricard) se caracterizează prin lipsa de dezvoltare a arterelor spiralate sau leziuni ale simpaticului pelvin. În această situaţie endometrul este normal din punct de vedere histologic, dar nu răspunde la stimuli hormonali ovarieni ;

— ablaţia chirurgicală a uterului sau distrugerea mucoasei uterine fie traumatic, printr-un chiuretaj abraziv, fie postinflamator, poate determina o sinechie totală sau parţială ;

— folosirea de anticoncepţionale o perioadă mai lungă de timp (în sistemul de pilule combinate) poate determina atrofia mucoasei uterine şi amenoreea, prin acţiunea anticoncepţionalelor asupra complexului hipotalamo-hipofizar.

Amenoreea asociată cu alte sindroame endocrine.

— Hipertiroidia influenţează în mod evident funcţia ovariană antrenînd o insuficienţă ovariană. Amenoreea din hipertiroidie este mai frecventă după 40 de ani. La pubertate hipertiroidia poate determina o întîrziere a acesteia.

— În hipotiroidie şi mixedem congenital pubertatea nu se produce, iar infantilismul genital persistă şi în perioada adultă. Apariţia mixedemului la pubertate sau în vîrsta adultă determină frecvent instalarea amenoreii. Biopsia de endometru corelată şi cu alte date de laborator a demonstrat existenţa de cicluri anovulatorii. Acest fapt este dovada intervenţiei directe a hormonului tiroidian asupra ovulaţiei şi secreţiei de LH.

— Tumori rare sau diferite cauze determinate de hiperandrogenie de origine suprarenaliană antrenează o amenoree în orice perioadă a vieţii femeii. Hiperandrogenia are drept consecinţă

Scanned with OKEN Scanner

modificări ovariene (foliculi atrezici sau lipsa de dezvoltare a foliculilor) cu toate consecințele hormonale ce decurg de aici.

În aceste cazuri endometrul este atrofic și răspunde greu la un tratament hormonal de substituție.

— Hiperplazia glandei suprarenale duce la instalarea sindromului adreno-genital (prin creșterea dehidroepiandrosteronului), care la început este însoțit de o amenoree persistentă, iar mai tîrziu de defeminizarea și masculinizarea femeii.

— Sindromul Wilkins, produs prin deficiențe enzimatice, împiedică formarea de cortizol, apariția hiperandrogeniei cu tot cortegiul de perturbări ulterioare, printre care și amenoreea.

— Boala Addison este asociată cu amenoreea primară sau secundară, dacă și endometrul a fost interesat în procesul de baciloză.

— Diabetul zaharat, infantil sau la femeia adultă, produce o lipsă de dezvoltare a organelor genitale sau la o amenoree secundară care răspunde greu la tratament.

— Femeile obeze pot prezenta o amenoree care se menține atîta timp cît obezitatea nu este corectată.

— Bolile consumptive, asociate și cu diferite dereglări psihice, sînt însoțite de amenoree, uneori greu corectabilă prin tratament hormonal.

Diagonsticul etiologic al amenoreii se va pune în primul rînd prin realizarea unei anamneze atente care să poată evidenția: cauze psihogene, deficiențe nutriționale, folosirea de anticoncepționale, hemoragii grave în post-partum, chiuretaj uterin post-partum sau post-abortum, lactație prelungită, boli organice sau infecțioase. Examenul clinic va putea releva prezența unei boli genitale sau extragenitale care ar putea determina amenoreea.

Examenele paraclinice (VSH, hemoleucograma, glicemia, dozarea de colesterol, metabolismul bazal, radiografia șeii turcești, radiografia toracică, HS6, FCH, dozări hormonale și biopsia de endometru, sînt absolut necesare pentru a completa investigațiile în prezența unui caz cu amenoree primară sau secundară. Dacă toate aceste examene nu evidențiază un element cauzal, se fac teste terapeutice.

1. Testul la progesteron — 25 mg/4 zile. Apariția menstruației la 3—4 zile denotă că estrogenii sînt secretați în cantitate suficientă. Absența hemoragiei arată o deficiență în axa hipotalamo-hipofizo-ovariană.

Scanned with OKEN Scanner

2. Testul la estrogeni — 1 mg dietilstilbestrol de 3 ori pe zi. Dacă după trei săptămîni se produce hemoragia la sistarea terapiei, faptul denotă o insuficientă producere a estrogenilor de către ovar și într-un sens mai larg, o insuficiență hipotalamo-hipofizo-ovariană. Absența hemoragiei arată că endometrul este insensibil la stimuli ovarieni, este absent (sinechie totală uterină) sau există o sinechie ori o atrezie cervicală și hemoragia nu se poate exterioriza.

3. Dozările de gonadotrofine hipofizare se fac după ce a fost stabilită competența uterului la testul de strogeni, dar nu s-a obținut nici un răspuns la testul cu progesteron sau dacă FCH vaginal este de tip atrofic. Astfel, gonadotrofinele totale scăzute sau absente arată o deficiență hipotalamo-hipofizară. Dacă gonadotrofinele sînt crescute, aceasta indică o insuficiență ovariană primară. Determinarea unei cantități normale de gonadotrofine semnifică o deficiență ovariană în producerea estrogenilor, iar gonadotrofinele scăzute izolat sau asociate cu alte stimuline hipofizare vor preciza existența unui hipopituitarism izolat sau panhipopituitarism. Cele mai multe amenorei sînt însă asociate cu gonadotrofine globale cantitative normale, dar cu o perturbare în raportul FSH/LH care va avea drept consecință o scădere de estrogeni.

4. Testele pentru hipotiroidism (scăderea metabolismului bazal cu sau fără o hipercolesterolemie), micșorarea glandei tiroide după administrarea de I^{131}, scăderea iodului proteic sub 4 mg% vor demonstra intervenția glandei tiroide în producerea amenoreii.

5. Testele pentru o eventuală insuficiență suprarenală (scăderea 17 cetosteroizilor, 17 hidroxicorticosteroizilor) ca și răspunsul negativ al testului cu apă sau nivelul scăzut de Na și Cl cu o creștere a K, cît și eozinofilia, toate sînt teste obligatorii în stabilirea diagnosticului unei amenorei.

6. Testele pentru toleranță la carbohidrați (curba glicemiei provocate, hipoglicemia accentuată după o cantitate redusă de insulină) de asemenea pot da unele indicii în determinarea unui diagnostic etiologic al amenoreii.

Tratamentul amenoreii este individualizat, trebuind să se țină seama de interrelațiile hormonale și organice care au produs-o. Înainte de aplicarea oricărui tratament hormonal este necesar să se modifice habitusul de mediu și muncă al bolnavei, se va îndepărta stressul care a putut provoca amenoreea. În ge-

Scanned with OKEN Scanner

neral amenoreile secundare reacționează mai bine decît cele primare și cu cît perioada de instalare este mai recentă, cu atît șansele de reglare a ciclului menstrual sînt mai mari.

Tratamentele chirurgicale, antiinflamator sau de reechilibrare a tulburărilor metabolice se aplică în funcție de diagnosticul cauzal.

Terapia hormonală se va aplica în funcție de răspunsul endometrului la testele enunțate mai sus și la stadiul în care se găsește mucoasa în momentul aplicării terapiei. Astfel, un endometru funcțional este mai bine influențat de terapie decît unul atrofic. Greșeala majorității practicienilor în tratamentul unei amenorei constă în aceea că se neglijează testul cel mai important „BIOPSIA DE ENDOMETRU" care are capacitatea de a indica o terapie corectă, cu mari posibilități de răspuns. Tot biopsia de endometru poate elimina unele cauze locale tumorale, inflamatorii sau traumatice care au produs amenoreea.

În linii mari, în amenoreile de endometru atrofic asociate sau nu cu o hipoplazie uterină, se administrează estrogeni sub diferite forme asociați de obicei cu progesteron, timp de cîteva luni. Un endometru proliferativ răspunde bine (hemoragie) la progesteron, înlocuind astfel progesteronul care normal nu s-a produs. În hiperplazia glandulo-chistică progesteronul este indicat, dar este obligatoriu și tratamentul hiperestrogeniei (ablația tumorii de ovar, corectarea tulburărilor metabolice sau corectarea tulburărilor funcționale hipotalamo-hipofizare). O terapie cu hormoni tiroidieni asociată la hormoni ovarieni a dat rezultate bune de cele mai multe ori.

În amenoreile hiperandrogenice terapia cu cortizon este singura care reglează ciclul menstrual. Tratamentul cu citrat de clomifen, cyclofenil sau gonadotrofine umane a rezolvat terapia unui număr impresionant de amenorei funcționale care în altă etapă nu se corectau decît prin obținerea unei hemoragii uterine de privațiune, etajele superioare endometrului rămînînd neinfluențate.

În amenoree, diagnosticul etiologic este mai important decît terapia și de cele mai multe ori foarte dificil de stabilit.

II. Hemoragiile genitale

Hemoragiile genitale sînt atribuite mult mai frecvent unei tulburări hormonale decît sînt produse în realitate. Diagnosticu

Scanned with OKEN Scanner

de hemoragie disfuncțională este ultimul la care se recurge, după ce au fost excluse toate cauzele locale și generale care ar fi putut să producă o perturbare cantitativă sau calitativă a ciclului menstrual. Aceste tulburări pot fi clasificate etiologic în următoarele trei grupe de cauze :

1. cauze locale (uterine și pelvine) ;

2. cauze generale (boli acute sau cronice la nivelul sistemelor sau aparatelor) ;

3. cauze hormonale pure sau hormonale secundare.

Cauze locale. Sarcina este una din cauzele frecvente de sîngerare uterină din perioada reproductivă. Sarcina ectopică în mod deosebit dă naștere la multe confuzii și ezitări terapeutice.

— Fibroamele interstițiale sau submucoase determină de obicei o menoragie sau metroragie prin lărgirea suprafeței uterine menstruale, creșterea vascularizației uterului cît și unei hiperplazii glandulo-chistice (cauză frecventă de sîngerare uterină lezională și hormonală).

— Polipi mucoși sau fibro-adenomatoși de col sau de corp uterin.

— Endometrioza, cauză de menoragie în 30—70% din cazuri.

— Tumori maligne situate la nivelul colului sau corpului uterin.

— Cervicitele cronice pot da metroragii reduse cantitativ.

— Tuberculoza endometrului determină de cele mai multe ori o amenoree, dar poate produce și menoragii sau metroragii greu de diagnosticat clinic.

— Infecțiile cronice pelvine accentuează vascularizația uterului sau determină o subinvoluție uterină care se manifestă frecvent prin menoragii și metroragii.

— O hipervascularizație subendometrială poate provoca sîngerări uterine.

— Tumori sau infecții parauterine pot determina hemoragii genitale care la pima vedere sînt etichetate drept hemoragii de cauză uterină. Dintre acestea menționăm tumorile de ovar cu activitate endocrină (tumora de granuloasă, tecomul, uneori tumora Brenner, uneori tumora cu celule din hil) care prin secreția exagerată de estrogeni produc tulburări menstruale, indiferent de perioada de apariție.

Cauze generale. Orice boală debilitantă poate produce tulburări în ritmicitatea și cantitatea fluxului menstrual.

Scanned with OKEN Scanner

— Bolile de sînge (unele dintre acestea), purpura trombocitopenică, anemia hipocromă, boala Christmas, pot avea simptome de hemoragie uterină.

— Unele boli infecțioase (febra tifoidă, hepatita epidemică, hepatita cronică) determină hemoragii uterine care, secundar, sînt hormonale prin metabolizarea insuficientă a estrogenilor.

— Toate endocrinopatiile duc la perturbările cele mai avansate ale ciclului menstrual. În mod deosebit hipo- sau hipertiroidia determină metroragii și numai corectarea acestor tulburări va regla ciclul menstrual.

— Insuficiența cardiacă și hipertensiunea arterială determină tulburări atît de ritm cît și de flux menstrual, cel mai frecvent sub formă de metroragii.

Alte cauze generale de hemoragii genitale pot fi:

— infecțiile urinare și în special nefrita cronică;

— avitaminozele C, K și complexul vitaminelor B;

— unele preparate medicamentoase cum sînt: cloramfenicolul (prin producerea unei plachetopenii), griseofulvina sau diverse droguri, prin stimularea regiunii hipotalamice;

— intoxicațiile acute cu orice substanță și în mod deosebit cele produse de bisulfit de carbon, fosfor, mercur sau chinină;

— factorii de mediu extern și intern pot acționa direct sau prin intermediul sistemului nervos central asupra axei hipotalamo-hipofizare și în acest caz, tulburările menstruale devin indirect hormonale.

Toate aceste cauze locale sau generale sînt asociate cu *endometre de aspect normal* corespunzător momentului cînd se produce hemoragia sau cu *un endometru de tip atrofic ori hiperplazic* dacă se asociază o componentă hormonală, lucru foarte posibil, avîndu-se în vedere interferența dintre sisteme și aparate, precum și receptivitatea sistemului endocrin la diferiți stimuli.

Hemoragiile disfuncționale fără leziuni organice aparente constituie una din problemele cele mai enigmatice și importante din practica ginecologică. Atît diagnosticul cît și terapia în aceste situații sînt greu de stabilit și de cele mai multe ori ineficiente. Autorii vechi, în lipsa unui arsenal terapeutic prea bogat, recurgeau adesea la histerectomie chiar în cazul femeilor tinere.

Datorită investigațiilor moderne de diagnostic, s-a constatat că hemoragiile uterine lezionale dau un procentaj de 25—30% iar restul de 70% sînt hemoragii funcționale, în general hormonale

Scanned with OKEN Scanner

(Béclère — 1966). Ponderea cea mai mare a acestor hemoragii disfuncționale se întîlnește în perioada de început și de sfîrșit a etapei reproductive.

Diagnosticul de hemoragie uterină disfuncțională nu este simplu. El se stabilește prin examene clinice complete și examene paraclinice de finețe care să precizeze orice cauză organică evidentă sau ascunsă.

Cei mai mulți autori analizează tulburările menstruale în raport cu etapa de dezvoltare a femeii. Împărțirea în cele 3 etape este logică, deoarece atît fiziologia cît și patologia genitală au o oarecare specificitate pentru fiecare perioadă.

Hemoragiile uterine disfuncționale se produc la orice vîrstă, dar mai frecvent la pubertate și menopauză și se datoresc unei instabilități a activității menstruale, cînd luteinizarea este în defect sau absentă, sau cînd efectul steroizilor ovarieni asupra endometrului sînt anormali cantitativ sau calitativ. Deoarece în toate aceste perioade hemoragiile uterine disfuncționale se produc în două circumstanțe dictate de fiziologia ciclică sau aciclică a ovarului și care impune endometrului aspecte diferite, după cum ciclul este ovulator sau anovulator, vom discuta hemoragiile uterine disfuncționale sub acest aspect.

Tulburări menstruale din ciclul anovulator. Aceste tulburări care pot îmbrăca aspecte foarte variate, se întîlnesc frecvent la pubertate și în premenopauză, dar destul de frecvent și în perioada reproductivă. Ciclurile anovulatorii se datoresc unui răspuns insuficient al ovarului la stimuli hipofizari. În consecință, se produce o maturare insuficientă a foliculului ovarian, după care ovulația și luteinizarea nu au loc. În unele situații foliculul rămîne nerupt sau se produce un corp galben deficitar după rupere.

În alte situații stimularea insuficientă produsă de hipofiză poate determina o insuficiență a ovulației sau o luteinizare imperfectă.

Anomalii anovulatorii se produc și datorită unei steroidogeneze anormale, așa cum se întîlnește în hipotiroidii sau dezechilibre ale suprarenalei. Cel mai frecvent însă, ciclurile anovulatorii se produc în situația în care, din diverse motive, hipotalamusul nu sintetizează RLH-ul și ca urmare nici LH-ul nu este sintetizat sau eliberat de hipofiză.

Schimbarea raportului între LH/FSH are același efect, adică lipsa de ovulație și instalarea de cicluri anovulatorii endometri-

ale. Se admite chiar că majoritatea femeilor prezintă cicluri anovulatorii la intervale variabile de timp, chiar și acelea care au prezentat tot timpul cicluri menstruale normale.

În mod obișnuit, ciclurile anovulatorii, în cazul femeilor menstruate regulat, sînt descoperite cu ocazia investigațiilor pentru sterilitate.

Ciclurile anovulatorii sînt de obicei asociate cu sîngerări anormale, variate ca aspect, durată și cantitate.

Estrogenii sînt sintetizați de foliculul ovarian fără ca acesta să se rupă și fără ca la nivelul acestuia să aibă loc ovulația. Cantitatea hormonilor este dependentă de nivelul circulant al FSH-ului. Ei rămîn la un nivel constant, fără variațiile obișnuite din timpul unui ciclu normal și fără o scădere evidentă înainte de începerea sîngerării.

Endometrul proliferează în mod continuu, fără o intervenție a antagoniștilor estrogenilor, astfel că mucoasa apare îngroșată și bine vascularizată. Sîngerarea care se produce în această situație se datorește scăderii FSH-ului și indirect involuției foliculului ovarian, produsă printr-un fenomen de feed-back negativ al estrogenilor asupra regiunii hipotalamo-hipofizare.

Sîngerarea uterină care succede prăbușirii estrogenilor este de cele mai multe ori prelungită și abundentă (menoragie, polimenoree sau tahimenoree).

În unele cazuri nivelul estrogenilor este relativ scăzut și numai ocazional crește în așa măsură încît să determine sîngerarea. În aceste cazuri aspectele clinice sînt de bradimenoree, spanomenoree, oligo- sau hipomenoree.

Endometrul din aceste situații este relativ subțire și numai în fază proliferativă. Endometrul atrofic poate fi asociat cu o hipoplazie uterină. Alteori endometrul atrofic este produs nu de un deficit estrogenic din ciclurile anovulatorii, ci de lipsa de receptivitate la hormonii secretați în doze anormale de către ovar.

Biopsia de endometru este singura care poate da relații asupra cauzei determinante a tulburărilor menstruale.

— **Metropatia hemoragică**, denumită încă sindromul Schröder sau hiperplazie glandulo-chistică, se datorește acțiunii estrogenilor asupra endometrului fără nici o intervenție progesteronică. Estrogenii sînt secretați în exces prin prezența unui folicul ovarian persistent, ovar chistic sau hiperplazie tecală. Descrierea

Scanned with OKEN Scanner

microscopică detaliată a hiperplaziei glandulo-chistice va fi făcută la capitolul displaziilor de endometru.

Manifestările clinice sînt reprezentate prin perioade de amenoree de cîteva săptămîni, urmate de hemoragii abundente care de multe ori impun o reanimare volemică.

Alteori ciclurile anovulatorii se manifestă prin episoade menstruale reduse (spanomenoree).

— În sindromul Stein-Leventhal ciclurile menstruale sînt anovulatorii. Sub influența unor cantități crescute de LH, dar discordante față de FSH, ovarul produce atît estrogeni, progesteron cît și androgeni, dar ovulația nu are loc. Ovarele devin polichistice prin persistența foliculilor ovarieni. Ciclurile menstruale sînt rare și cu timpul se instalează o amenoree care răspunde greu la tratament.

La pacientele cu cicluri anovulatorii, menstruația poate prezenta toate aspectele : de la situația descrisă în sindromul Stein-Leventhal, la cicluri normale și pînă la aspectele din hiperplazia glandulo-chistică. În cazul acesteia din urmă este indicată administrarea de antagoniști ai estrogenilor în cantități suficiente, deoarece purtătoarele de hiperplazie glandulo-chistică sînt candidate aproape sigure la cancer de endometru în perioada premenopauzică și menopauzică.

Hemoragiile uterine disfuncționale cu cicluri ovulatorii. Cauzele hemoragiilor uterine disfuncționale din ciclurile bifazice pot fi multiple :

— existența unei faze foliculinice scurte în care foliculul de Graaf se maturează și se rupe rapid, după care urmează o fază progesteronică normală sau scurtată. Această situație se manifestă clinic prin tahimenoree, polimenoree sau menoragie. Endometrul este bifazic, dar nu este pregătit pentru un ciclu menstrual normal. Acest lucru se petrece la pubertate, după naștere și la menopauză, în cadrul inflamațiilor pelvine.

— Emoțiile puternice pot avea același efect. Sîngerarea se produce incidental dacă stressul este acut sau persistă dacă stressul este cronic. Stările stressante determină spasme vasculare ovariene care condiționează ruperea precoce a foliculului ovarian.

— Lipsa de maturație a corpului galben poate determina o insuficiență luteală mai mult sau mai puțin accentuată. Faza luteală poate fi scurtată prin micșorarea duratei corpului galben, ovulația realizîndu-se în a 18-a — a 20-a zi.

Scanned with OKEN Scanner

În această situație endometrul are un aspect secretor timpuriu, cu epiteliul cilindric înalt și glicogenul acumulat la polul bazal al celulei.

În alte situații faza luteală durează normal, ovulația se face la timp, dar corpul galben are o activitate secretorie redusă.

Endometrul este dezvoltat dar cu aspect secretor insuficient, glicogenul din celulele glandulare este prezent dar în cantitate mai mică decît în mod normal și dispare rapid. Un aspect mai deosebit este acela al prezenței zonelor de maturație inegală a endometrului, adică, alături de zone secretorii se găsesc zone în faza proliferativă. Aceasta face ca descuamarea mucoasei să se realizeze inegal în momentul sîngerării și sîngerarea însăși să aibă aspecte variate. Menoragia este aproape regula, dar mai pot fi întîlnite tahimenoreea, polimenoreea și hipermenoreea.

Maturarea incorectă a corpului galben se datorește fie unei cantități scăzute de LH cu FSH normal, fie lipsei de receptivitate a ovarului la gonadotrofina hipofizară.

— Persistența corpului glaben menține secreția de progesteron și produce o hiperplazie secretorie a mucoasei endometriale. În aceste cazuri sîngerarea se prelungește multe zile, dar nu este întotdeauna abundentă.

Pe de altă parte, efectul relaxant al progesteronului asupra endometrului poate pune probleme de hemostază. De asemenea caracteristic pentru această situație este prezența de pregnandiol în urină în momentul sîngerării, fapt care nu se întîlnește în mod normal.

Examenul microscopic prezintă un endometru de grosime inegală, cu stroma compactă, hipercelularizată, cu hipercromazie nucleară și cu citoplasma redusă cantitativ. Glandele sînt colabate dar cu aspect secretor. Componenta vasculară a endometrului este crescută, cu dilatația arteriolelor superficiale. Toate aceste imagini sînt caracteristice pentru un corp galben cu funcția modificată.

În general, hemoragiile uterine disfuncționale produse în ciclurile ovulatorii se datoresc secreției anormale de progesteron. Această anomalie apare odată cu desincronizarea ciclității hipotalamo-hipofizo-ovariene.

Sterilitatea este stigmatul nerealizării acestei sincronizări. Așa cum s-a mai spus, hemoragiile disfuncționale prezintă anumite caracteristici în funcție de cele 3 perioade din viața femeii.

Scanned with OKEN Scanner

În perioada peripubertară și chiar la tinerele femei, 98% din hemoragiile uterine sînt disfuncționale și de origine hormonală pură. Hemoragiile uterine lezionale se întîlnesc în 2% din cazuri. Neconcordanțele din axa hipotalamo-hipofizo-ovariană au răsunet asupra endometrului, provocînd sîngerări abundente și prelungite, cu aspect de polimenoree, menometroragie, metroragie sau perioade de amenoree întrerupte de episoade hemoragice.

Apariția pubertății precoce în această perioadă de viață (instalarea menstruației înainte de 10 ani, asociată cu dezvoltarea caracterelor sexuale secundare) trebuie suspectată de leziuni intracraniene în regiunea hipotalamo-hipofizară. În 19% din cazuri există menstruații precoce constituționale, fără pubertate precoce. Diagnosticul de tulburare menstruală de origine hormonală se pune pe apariția caracterelor sexuale secundare în jurul vîrstei de 10—11 ani, hipofiza anterioară acționînd și asupra altor glande periferice nu numai asupra ovarului.

Dozările hormonale indică creșterea gonadotrofinelor (20, 40—100 U S), creșterea cantitativă a estrogenilor (5—40 gama) și a pregnandiolului, progesteronul sanguin avînd valoarea zero. Tratamentul constă în progestative sau progestagene care au rol de a opri hemoragia și apoi de a normaliza ciclul.

Hemoragiile uterine disfuncționale din perioada reproductivă sînt de origine hormonală pură în 10% din cazuri, de origine infecțioasă în 60%, iar 30% sînt date de alte cauze locale sau generale.

Dacă tulburările menstruale de la pubertate persistă după 21 de ani, ele vor continua în toată perioada adultă și de cele mai multe ori se vor asocia cu o sterilitate hormonală greu de tratat.

Hemoragiile uterine din premenopauză și menopauză sînt de origine hormonală în 70%, de cauze organice în 25%, iar în 4—5% sînt produse de estrogenii administrați, tumori ovariene sau hiperfuncția suprarenalelor.

În premenopauză primul organ care semnalează apariția acestei faze este ovarul, a cărui receptivitate față de hormonii hipofizari începe să scadă. Ca o consecință estrogenii sînt secretați în cantitate redusă și apar perioade de amenoree. Încetarea ciclurilor menstruale pe un interval mai mare de 6 luni constituie instalarea menopauzei. Hipofiza insuficient frenată intră într-o fază de hiperfuncție de durată variabilă, uneori provocînd la nivelul ovarului dezvoltarea simultană a mai multor foliculi

Scanned with OKEN Scanner

ovarieni care devin chistici sau atretici, persistă un timp și nu se transformă în corp galben.

Foliculii atretici vor secreta estrogeni în exces care, la rîndul lor, vor produce modificări la nivelul endometrului în sensul unei proliferări și chiar în sensul unei transformări glandulo-chistice. Glandele endometriale sînt de tip foliculinic persistent sau hiperplazic, în funcție de cantitatea de estrogeni secretați și de durata lor de acțiune.

În mod obișnuit, endometrul ovulator sau anovulator din ultimul ciclu este îngust, subțire, în fază proliferativă. Pe măsură ce timpul trece, estrogenii nu mai sînt secretați de ovar sau sînt secretați numai accidental și în cantitate redusă de către un folicul rămas în cortexul ovarian. Mucoasa uterină se atrofiază și rămîne ca atare toată perioada de menopauză.

Pentru această perioadă este de reținut faptul că, atîta timp cît există în ovar foliculi primordiali capabili să răspundă la stimuli hipofizari, neregularitățile menstruale vor persista și la menopauză, deoarece endometrul este capabil să răspundă neîncetat la hormonii ovarieni.

Aspecte anatomopatologice ale hemoragiilor genitale hormonale

Descifrarea hemoragiilor uterine disfuncționale este tot atît de complicată pentru clinician ca și pentru anatomopatolog. Dacă problema a fost privită pînă acum mai mult sub raport clinic, vom încerca în cele ce urmează să o abordăm și sub aspect anatomopatologic, menționînd că în litaratură există numeroase clasificări și puncte de vedere. Foarte logică și apropiată de punctul de vedere clinic ni s-a părut opinia lui J. de Brux și Dupré-Froment (1966) care apreciază că biopsia de endometru și citologia vaginală sînt indicatori deosebit de corecți ai tabloului hormonal al unui caz dat.

În esență, am văzut că hormonii estrogeni au rol de factor de creștere endometrială, în timp ce progesteronul joacă rol de factor secretor glico-protidic și de metamorfoză celulară. Endometrul este pregătit de estrogeni pentru ca progesteronul să posede substratul material pe care să-și dezvolte efectele. Echilibrul sau dezechilibrul celor doi hormoni dictează aspectele normale sau dezordonate ale endometrului.

Scanned with OKEN Scanner

Dezechilibrele pot fi urmarea unei perturbări calitative sau cantitative a celor doi hormoni, sincronizări defectuoase ale celor doi hormoni sau interferenţe de hormoni exogeni care perturbă acţiunea estrogenilor.

Ecoul acestor perturbări este endometrul în care se constituie stări incompatibile cu nidaţia şi cu ritmul menstrual.

Al doilea factor care răspunde la incitaţiile hormonale este mucoasa vaginală. Deşi preocuparea noastră se axează numai pe studiul endometrului, aprecierea modificărilor acestuia de cauză hormonală nu se poate face decît în paralel cu citologia vaginală care, în unele situaţii, este chiar mai sensibilă decît endometrul şi care, alături de acesta, formează un cuplu de analizatori destul de corecţi ai echilibrelor hormonale ovariene.

În afară de aceasta, în formarea unei concluzii asupra unor dezordini hormonale endometriale, histologul ca şi citologul şi în primul rînd clinicianul trebuie să ţină seama de o serie de date: vîrsta pacientei, durata ciclului, sindromul de a 14-a zi, starea de amenoree sau hemoragie uterină, tratamente hormonale efectuate, aspectul clinic al uterului şi ovarelor, ziua din ciclu în care s-a efectuat chiuretajul (cea mai indicată este ziua 26—27 în care ambii hormoni acţionează asupra endometrului) etc.

Cu aceste date se va putea face o corelaţie între biopsia de endometru şi frotiul citohormonal. În aprecierea chiuretajului bioptic se vor examina:

— tubii glandulari (număr, calibru, repartiţie, formă, caractere, spine conjunctive, aspectul celulei, al nucleului, poziţia glicogenului);

— stroma (grosime, densitate, aspectul celulei, al nucleului, alte aglomerări celulare, numărul şi densitatea fibrelor de reticulină sau colagen);

— vasele (numărul şi aspectul capilarelor şi al arteriolelor spiralate).

Cele trei elemente — glandă, stromă, vase — trebuie, în mod normal, să evolueze în paralel.

Concomitent cu acestea se produc modificări şi în mucoasa vaginală în care celulele epiteliale se maturează (picnoza şi acidofilia celulelor superficiale) sub acţiunea estrogenilor, se încarcă cu glicogen, se plicaturează şi se aglutinează (celulele intermediare) sub acţiunea progesteronului.

Scanned with OKEN Scanner

Aspectele de citoliză vaginală au semnificația unui dezechilibru hormonal (Varangot — 1948, Bădărău — 1966, J. de Brux — 1971).

Prin utilizarea acestor două metode se poate căpăta o imagine de finețe a dezordinilor endometriale hormonale. Spre exemplu, o biopsie în care au fost prelevate fragmente de endometru în fază secretorie, se poate însoți de un frotiu vaginal cu un index picnotic și acidofil relativ crescut, din care se poate deduce că există o acțiune estrogenică crescută sau progesteronică defectuoasă, pe un endometru secretor.

Al treilea element care trebuie luat în considerare pentru aprecierea unor dezordini hormonale sînt dozările biochimice hormonale.

Din coroborarea celor trei serii de date (chiuretajul bioptic, frotiul vaginal și dozările hormonale) se pot sistematiza aspecte ale dezordinilor hormonale endometriale care, în fond, sînt secvențe ale rapoartelor dintre cei doi hormoni: estrogenii și progesteronul.

Redăm schematic sistematizarea acestor modificări hormonale endometriale raportate la cele două faze: proliferativă și secretorie.

Aspecte de modificări hormonale endometriale în faza proliferativă.

— *Endometrul hipoplazic și atrofic* este rezultatul unei insuficiențe de stimul estrogenic cu manifestarea clinică de bază: amenoree, oligomenoree sau spanomenoree; mai rar poate îmbrăca și aspectul clinic de hipermenoree. Biopsia de endometru conține mici fragmente de mucoasă uterină cu glande tubulare, rare, mici, cu diametre egale, căptușite de un epiteliu cilindro-cubic, cu nuclei bine colorați și foarte rare mitoze.

Stroma este fibroblastic fibrocitară, fără vase sau edem în hipoplaziile severe, dar cu un ușor aspect reticular al celulei stromale și puțin edem intercelular cînd stimulul estrogenic este puțin crescut.

Într-un asemenea tablou histologic, frotiul vaginal arată că există totuși un stimul estrogenic scăzut, în platou sau ușor ascendent, cu un indice cario-picnotic ce nu depășește 20—25%.

— *Endometrul hiperplazic* este consecința unui stimul estrogenic prezent, marcat. Biopsia de endometru arată numeroși tubi glandulari, regulați, cu invaginații în lumen, căptușiți de

Scanned with OKEN Scanner

un epiteliu cilindric cu nuclei alungiți, cu cromatina dispusă în grămezi și cu numeroase mitoze.

Stroma este formată din fibroblaste cu nucleu alungit, citoplasma vizibilă, bine delimitată, mitoze numeroase. În stromă se evidențiază o plasă fibrilară bine organizată și grupe (cîmpuri) de vase cu pereți groși.

Acestui aspect care traduce prezența unui stimul estrogenic marcat, frotiul vaginal îi aduce unele detalii calitative cum sînt:

— stimul foliculinic ridicat cu indice cariopicnotic peste 55%;

— stimul foliculinic moderat cu indice cariopicnotic 40—55% menținut în platou și urmat de o scădere care anunță metroragia sau menstruația;

— indice cariopicnotic de formă sinusoidală cu aspect de clopot, cu acidofilia între 55—70%, urmată de o scădere fără caractere de impregnare luteală, situație în care și citologul se poate înșela, anunțînd o menstruație cînd, de fapt, poate apărea o metroragie de privațiune.

— *Endometrul hipertrofo-hiperplazic* semnifică existența unui stimul estrogenic foarte marcat, în care diferența de aspectul anterior este aceea că endometrul este gros, cu aspect florid, cu proliferarea bogată a tuturor elementelor. Frotiul vaginal arată un indice cariopicnotic în platou sau progresiv ascendent, cu coborîri la intervale relativ regulate și de întinderi variabile. Aspectul calitativ al informațiilor date de citologia vaginală este, de fapt, oglinda funcțională a ovarului:

— stimularea estrogenică medie în platou traduce prezența de foliculi persistenți cu involuție lentă, funcționînd unul în continuarea altuia, fără timp de pauză între ei și făcînd ca încărcarea estrogenică să rămînă egală, în platou. Dozările de estrogeni arată cantități permanent crescute;

— stimularea estrogenică cu caracter variabil, sinusoidal, arată interpunerea unei activități luteale, cu scăderea stimulului estrogenic și depresiunea curbei.

— *Endometrul în faza proliferativă la sfîrșitul ciclului* traduce existența unui ciclu anovulator.

Aspecte de modificări hormonale endometriale în faza secretorie.

Modificările endometriale din faza secretorie sînt produse de dezechilibrele corpului galben și pot avea caractere de insuficiențe hormonale globale sau de dezechilibre funcționale majore și minore.

Scanned with OKEN Scanner

— *Endometrul secretor cu insuficiență hormonală globală.* Biopsia de endometru efectuată în ziua 25—28 a ciclului prezintă mucoasa puțin îngroșată sau hipotrofică, cu tubi rari, dispersați, cu lumenul strîmt, spine conjunctive rare, neregulate, slab schițate. Epiteliul glandular este turtit, nucleul este slab cromatic, iar la extremitatea apicală a celulei și eventual în lumenul glandular există o secreție moderată.

Stroma este formată din celule mici, cu puțin edem intercelular. Arteriolele sînt absente sau slab diferențiale.

Frotiul vaginal este bifazic, aparent normal, cu indicele picnotic scăzut, nedepășind 40% în momentul ovulației, după care scade rapid.

Dozările hormonale dau informații neconcludente.

În concluzie, este vorba de o insuficiență globală și la aspectul slab secretor dat de biopsie, frotiul vaginal aduce informația unei insuficiențe estrogenice.

— *Endometrul secretor cu dezechilibre funcționale* apare în perturbările dintre intensitatea și instalarea acțiunii hormonale.

Biopsia de endometru poate arăta un stadiu secretor de început sau puțin avansat, fără caractere particulare.

Frotiul vaginal poate avea trei aspecte :

a) stimularea estrogenică crescută sau în platou după a 14-a zi, indice picnotic între 60—70% care scade lent la sfîrșitul ciclului și cu absența aspectului luteal ;

b) stimulare estrogenică mijlocie sau crescută în platou, care scade în a 21-a —a 24-a zi, indicele picnotic este mereu peste 30—40%, iar aspectul luteal tipic este total absent ;

c) curbă aparent normală, pe fond luteal, cu înregistrarea de semne de acțiune estrogenică.

În această ultimă situație, J. de Brux a identificat un tip special de frotiu alcătuit din următoarele elemente : acidofilie și picnoză ridicată (stimulare estrogenică), polinucleare rare sau absente, citoliză frecventă (dezechilibru hormonal), ansamblu pe care l-a denumit „frotiu luteal dezechilibrat".

În cadrul dezechilibrelor luteale se pot distinge mai multe situații histo-citologice, în raport cu gradul și tipul deficitului de corp galben.

a) *Dezechilibrul luteal minor*, evidențiabil numai pînă în ziua 20—21 a ciclului, după care endometrul ia aspect normal în raport cu data ciclului. Dezechilibrul secretor minor se traduce numai printr-o discordanță între producția de mucus și de gli-

Scanned with OKEN Scanner

cogen sau numai prin aspectul florid al cromatinei nucleare ori prin celularitatea exagerată a stromei sau prin vase slab dezvoltate.

La sfîrșitul ciclului acest dezechilibru „compensat" prezintă încă pe frotiul vaginal aspecte de frotiu luteal dezechilibrat.

b) *Dezechilibrul mijlociu*: stimulul estrogenic este normal sau crescut, alături de o insuficiență mai marcată de progesteron, din care rezultă un asincronism de maturare a diverselor componente endometriale. Biopsia de endometru va prezenta epiteliul glandular cu puțin glicogen apical, ca în ziua 15—16, alături de nuclei florizi, pseudostratificări și hipercromazie nucleară. În același timp, stroma este edematoasă, de tip imediat postovulator, iar capilarele nu se diferențiază în arteriole spiralate.

Frotiul vaginal este slab luteal sau aluteal, cu indicele picnotic sau acidofil variabil, însă deosebit de ridicat pentru data ciclului.

Acest aspect este necompensabil prin întîrzierea funcției luteale și, cu toată creșterea secretorie ulterioară, aspectul secretor tipic premenstrual nu va fi realizat niciodată.

c) *Dezechilibrul major* se caracterizează prin faptul că deficitul progesteronic se realizează prin epuizarea rapidă a corpului galben la care se poate asocia și un deficit estrogenic. Biopsia de endometru prezintă glande inegal repartizate, cu rare creste în lumen, transformarea secretorie slabă a epiteliului glandular cu vacuole subnucleare, corion lax, edematos și hemoragic. Vasele sînt modest diferențiate.

Din cele relatate se poate conchide că dezechilibre minore greu decelabile histologic sînt bine perceptibile pe frotiuri în tot lungul fazei luteale (în raport cu sensibilitatea mucoasei vaginale la estrogeni). Intensitatea funcției luteale este mai bine reprezentată de biopsie, citologia fiind impresionată mai ales de activitatea estrogenică. Aceste constatări subliniază utilitatea celor două metode în aprecierea unui bilanț hormonal. Așa cum s-a mai arătat, pe lîngă metodele de laborator, atît clinicianul cît și anatomopatologul sînt obligați să mai cunoască o serie de date clinice ca: vîrsta pacientei, antecedente ginecologice normale și patologice, data din ciclu la prelevarea materialului bioptic și al frotiului vaginal, tratamente hormonale sau medicamentoase anterioare, constituția, starea psihică, starea endocrină, simptome.

Scanned with OKEN Scanner

Deficitul sau surplusul hormonal nu se poate aprecia decît de la caz la caz, prin coroborarea datelor clinice și de laborator, după cunoașterea temeinică, din punct de vedere teoretic, a aspectelor normale și patologice ale endometrului.

Un simplu chiuretaj bioptic, chiar dacă este recoltat corect, nu poate avea valoare interpretativă absolută, iar lipsa de cunoaștere a datelor clinice enunțate mai sus poate duce la interpretări greșite ale unor dezordini hormonale și la agravarea acestora.

Manipularea hormonilor steroizi fără cotrol clinic și de laborator poate modifica total adevăratul „moment" hormonal al

Laboratorul de

. . . . . .

BULETIN DE ANALIZĂ

Nr. . . . . din. . . . . .

Numele	**Rezultat**
Vîrsta	Biopsia de endometru:
Ocupația	glande . . . . .
Constituția	stromă . . . . .
Starea endocrină.	vase . . . . .
Condiții de viață	Frotiul vaginal . . . . .
Condiții de muncă	*Concluzii* . . . . .
Antecedente ginecologice normale	. . . . .
. . . . .	
Antecedente ginecologice patologice	Semnătura medicului
. . . . .	. . . . .
Tratamente hormonale anterioare	
. . . . .	
Simptome	
Data (din ciclu) a prelevării produsului	

Scanned with OKEN Scanner

pacientei, producînd asemenea răsturnări hormonale, încît patologul și citologul să nu mai poată fi de folos clinicianului.

În spiritul celor de mai sus, propunem un tip de buletin de analiză special pentru serviciile de ginecologie, care să întărească legătura dintre bolnavă, clinician și patolog, în vederea stabilirii unui diagnostic (vezi pag. 143).

Tratamentul hemoragiilor uterine disfuncționale

Ca și diagnosticul, tratamentul tulburărilor menstruale constituie pentru ginecolog una din cele mai dificile probleme. Terapia administrată a fost și este extrem de variată, deoarece ea diferă după cauza care a produs hemoragia, după răspunsul organismului și după momentul apariției dezordinilor menstruale.

În hemoragiile uterine lezionale de cauză locală sau generală, terapia se adresează cauzei respective dacă aceasta a fost diagnosticată. Concomitent se indică o terapie hemostatică și uterotonică.

În hemoragiile uterine disfuncționale, terapia hormonală este cea mai importantă. Ea trebuie instituită numai după investigația completă și complexă a cazului respectiv. cum sînt : dozările hormonale, frotiul vaginal, biopsia de endometru. Este total nejustificată aplicarea unui tratament hormonal de probă și după rezultatul negativ al acestuia să se recurgă la investigațiile de laborator. În această situație constantele hormonale ale pacientei sînt modificate și o dozare, un frotiu sau o biopsie de endometru nu numai că nu sînt utile, dar ele pot chiar induce în eroare pe clinician și pot contribui la agravarea dezordinilor hormonale. Din acest motiv este recomandabil ca în cazul unei hemoragii uterine disfuncționale, al cărei nivel de dereglare nu se cunoaște, **să nu se administreze nici o terapie hormonală fără o biopsie de endometru „la rece", un frotiu vaginal și eventual o dozare de hormoni.**

Endometrul răspunde favorabil la tratamentul hormonal dacă acesta este corect aplicat calitativ și cantitativ.

„Moda" aplicării androgenilor a durat aproximativ 30 de ani. În ultima vreme ei au fost relativ părăsiți pentru motivul că, de fapt, ei nu constituie un tratament etiologic și în al doilea rînd, pentru faptul că produc o virilizare nedorită în orice perioadă ar fi aplicați și cu deosebire la menopauză.

Scanned with OKEN Scanner

În etapa actuală, estro-progestativele de sinteză sînt aplicate și recomandate de toți ginecologii, rezultatele fiind uneori spectaculoase, prin oprirea hemoragiei și normalizarea ciclurilor. Preparatele folosite trebuie însă selectate și individualizate atît ca durată cît și ca posologie. Se pare că regimul secvențial este cel mai mult folosit și cel mai bine tolerat.

În tratamentul hemoragiilor disfuncționale, hormonul ideal ar trebui să oprească rapid hemoragia în episodul acut, să aibă o puternică acțiune progesteronică, moderat estrogenică și redusă androgenică (Dalla Pria și col. — 1969). După o lungă perioadă de administrare a progestativelor de sinteză, s-a constatat că noretindronul și etinil-estradionul au dat cele mai bune rezultate. Alegerea gestagenului este în general de mică importanță, dar în unele situații un drog poate fi mai util decît altul.

Sîngerarea puternică poate fi oprită în 36—48 ore prin administrarea intravenoasă de estrogeni conjugați. Pentru menținerea hemostazei este bine să se continue un tratament cu estrogeni pentru o perioadă de 25 zile, după care să se administreze progesteron, acetat de medroxiprogesteron sau hidroxiprogesteron. Administrarea de progesteron sau de gestagene este necesară pentru a modera proliferarea endometrului și a induce o modificare secretorie. După încetarea tratamentului se produce o eliminare a mucoasei uterine, așa numitul „chiuretaj medicamentos".

Combinația estrogeni/testosteron nu este mai eficace și nici fiziologică, foarte mulți autori renunțînd la folosirea acestei terapii.

Terapia antifibrinolitică este folosită în hemoragiile uterine disfuncționale ca metodă de urgență, sau în cazurile la care nu s-a obținut un răspuns cu tratamentul hormonal aplicat. Dintre preparatele mai des folosite citățm : EACA (acidul epsilon aminocaproic), AMCA (acidul tramexanic), PAMBA (acidul paraaminometilbenzoic). Toate aceste substanțe inhibă activitatea plasminogenului și chiar plasmina, enzime care sînt în cantitate crescută în endometrul din primele zile ale ciclului menstrual, dar care pot fi crescute și în anumite dezordini hormonale.

Administrarea acestor preparate are drept consecință inhibarea fibrinolizei de la nivelul endometrului (Nilson și col. — 1965, 1967, 1971 ; Flöhmig și col. — 1965 ; Vogel și col. — 1966 ; Callender și col. — 1970). Dozele aplicate variază după autor, dar

Scanned with OKEN Scanner

în medie sînt următoarele : EACA 25 g zilnic și AMCA 4 g zilnic pînă la oprirea hemoragiei.

Avantajul inhibitorilor enzimatici este acela că nu se interferează cu funcția reproductivă (nu blochează ovulația), dar a fost verificată experimental acțiunea lor teratogenă. Acțiunea acestor preparate este evidentă nu numai în hemoragiile uterine disfuncționale, ci și în alte hemoragii uterine în care un tratament hormonal nu ar da rezultate.

Administrarea de albastru de toluidin (modifică coagulabilitatea sanguină), a uterotonicelor de tipul ergometului sau oxitocinei cît și a medicației cu rol hemostatic (calciu, vit. K, adrenostazin etc.) sînt frecvent folosite, dar nu reușesc să oprească o hemoragie uterină dacă nu sînt asociate cu o terapie hormonală corectoare.

Chiuretajul uterin se aplică ca o măsură de urgență numai în hemoragiile masive și în cazul lipsei estro-progestativelor cu acțiune imediată. Chiuretajul are avantajul că oprește hemoragia și pune la dispoziție endometrul pentru examenul histologic. El nu constituie un tratament propriu-zis, pentru că efectul său nu durează decît două luni, după care hemoragia reapare în aceeași formă.

Histerectomia se efectuează rar în cazul unei hemoragii uterine disfuncționale și numai dacă terapia hormonală nu a dat rezultate. Ea este indicată la femeile peste 40 de ani sau dacă hemoragia este dată de un fibrom, o leziune premalignă sau malignă.

Radioterapia ovariană se aplică în cazuri excepționale, cînd nu se obține un răspuns la o terapie hormonală sau antifibrinolitică ori cînd tratamentul chirurgical nu se poate aplica.

O terapie corectă urmărește să corecteze deficiențele sau excesele hormonale stabilite cu ajutorul investigațiilor de laborator și în special cu ajutorul biopsiei de endometru.

Terapia hormonală în cicluri anovulatorii

În cazul prezenței în exces a estrogenilor se administrează progesteron 100 mg sau medroxiprogesteron 25 mg în 24 ore, timp de 5 zile. Terapia se repetă după patru săptămîni pentru a evita o nouă sîngerare, deoarece ciclurile anovulatorii cu estrogeni în exces se întîlnesc în special în prepubertate și premenopauză. Terapia se aplică cîteva cicluri consecutive sau se administrează pînă se obține ovulația la pubertate sau încetează men-

Scanned with OKEN Scanner

struația la menopauză. Progesteronul în doze mari (100—250 mg) este hemostatic, în timp ce dozele mici întreţin hemorgia.

Progestativele de sinteză derivate din 17 hidroxiprogesteron au o acţiune net progestativă şi dau rezultate bune în hemoragiile uterine disfuncţionale de la începutul şi sfîrşitul activităţii genitale, întrucît în aceste perioade predomină ciclurile aluteale.

Progestativele de sinteză derivate din 19 nortestosteron sînt mai bine tolerate în perioada premenopauzică, deoarece au o acţiune puternic frenatoare asupra hipofizei şi intens regresivă asupra endometrului.

L. Bădărău şi col. (1971) recomandă în premenopauză administrarea de doze mai ridicate pentru a putea transforma endometrul hiperplazic sau glandulo-chistic în fază secretorie, pentru a-i reduce grosimea prin scăderea edemului stromei şi pentru a produce o atrofie a epiteliului glandular. Autorii cred că este necesar ca în premenopauză tratamentul cu progestative de sinteză să se aplice minimum 15 zile pe ciclu, cîteva cicluri la rînd.

În ciclurile anovulatorii cu estrogeni în exces, aplicarea de androgeni a dat rezultate foarte bune, întrucît aceştia au o acţiune centrală, de inhibiţie hipotalamo-hipofizară (necesară în premenopauză) şi o acţiune locală, de regresie, asupra mucoasei uterine hiperplaziate. O administrare de 200—300 mg lunar, pe o durată scurtă de timp (2—3 luni) ar evita aspectele neplăcute virilizante rezolvînd şi hemoragia. Este bine totuşi ca la pacientele din perioada prepuberală să se evite administrarea de androgeni pentru a nu perturba axa hipotalamo-hipofizară. Progestativele de sinteză dau rezultate foarte bune în această perioadă.

Tratamentul chirurgical se aplică dacă se constată că hemoragiile uterine disfuncţionale sînt produse de prezenţa unui chist folicular care depăşeşte 5 cm diametru. Dacă dimensiunile chistului sînt mai mici, o terapie hormonală cu gestagene este suficientă.

Estrogeni insuficienţi. În cazul hemoragiilor disfuncţionale cu estrogeni insuficienţi se încearcă stimularea ovulaţiei cu doze mici de estrogeni (stilbestrol, etinilestradiol sau estrogeni conjugaţi). Cantitatea de estrogeni administrată în aceste cazuri trebuie să fie deasupra pragului de sîngerare pentru a induce o proliferare şi metabolism crescut al endometrului. Medicaţia estrogenică este urmată de administrare de progesteron pentru a completa ciclul ovarian şi endometrial. Dacă sîngerarea continuă

Scanned with OKEN Scanner

după administrarea de estrogeni, se creşte doza. Acest fapt denotă că endometrul are alt prag de răspuns la estrogeni.

În situaţia în care se asociază la sîngerare şi o hipoplazie uterină, administrarea de stilbestrol 3—6 mg pe zi sau etinilestradiol 0,05 mg pe zi, timp de 25 zile pe lună, cîteva luni, va corecta ciclurile menstruale şi va determina o modificare a uterului aproape de normal.

Asocierea posibilă a unei disfuncţii tiroidiene impune corectarea ei.

Stimularea ovulaţiei cu citrat de clomifen a dat rezultate bune, deoarece se pare că preparatul acţionează asupra axei hipotalamo-hipofizare şi de cele mai multe ori reuşeşte să reglementeze funcţia acesteia, reglementare care este urmată de cicluri menstruale normale pentru o perioadă de timp.

Stimularea ovulaţiei cu gonadotrofine menopauzale are de asemenea bune rezultate, dacă ovarul este receptiv, la acestea.

Terapia ciclică cu progestative de sinteză, metoda secvenţială aplicată pe perioade scurte de timp la pacientele care nu doresc ovulaţia în vederea unei sarcini, duce la o normalizare a ciclului menstrual. Se va urmări ca preparatele să conţină o cantitate mai mare de estrogeni pentru a induce o proliferare a endometrului. Răspunsul ovarian insuficient este greu de tratat. De obicei se combină citratul de clomifen cu gonadotrofinele menopauzale.

Rezultatele sînt insuficiente în cazurile de menopauză precoce şi ovar polichistic.

Terapia hormonală în cicluri ovulatorii. Deficitul de progesteron se corectează prin administrarea de progesteron natural, medroxiprogesteron sau hidroxiprogesteron din a 15-a pînă în a 25-a zi a ciclului. Hormonul gonadotrop corial stimulează şi întreţine activitatea unui corp galben de calitate slabă. L. Bădărău şi col. (1971) au obţinut rezultate bune prin administrarea de orgametril (1—2 comp. pe zi) sau Lyndiol (2,5 mg, 2—25 zile pe lună). Observaţiile în care, pe lîngă hemoragia disfuncţională se asocia şi un proces inflamator, au răspuns mai puţin bine la tratament.

Pentru prelungirea corpului galben se aplică o terapie supresivă cu estrogeni şi progesteron pînă la normalizarea ciclului menstrual.

În cazul existenţei unui chist luteinic se indică tratamentul chirurgical.

Scanned with OKEN Scanner

Hemoragiile tardive din post-partum (datorite unei tulburări în involuția arterelor utero-placentare care devin rigide, cu media îngroșată) sînt rezolvate cu ajutorul estro-progestativelor. Philipp și col. (1969) au obținut restabilirea unui ciclu menstrual normal în 1—3 luni după tratamentul cu aceste preparate.

Hemoragiile produse în perioada ovulatorie răspund bine la o terapie cu estrogeni sau progesteron administrat cu 2—3 zile înainte de momentul ovulației și deci de producerea hemoragiei.

III. Dismenoreea

Dismenoreea sau algomenoreea este situația în care menstruația este însoțită de durere pelvină și este asociată sau nu cu tulburări neuro-vegetative (grețuri, vărsături, migrene). Această stare poate fi prezentă în tot cursul vieții femeii, dar este mai frecvent întîlnită în post-pubertate. Ea dispare adeseori după căsătorie sau după prima naștere.

Dismenoreea poate fi primară sau secundară, funcțională sau lezională.

Dismenoreea primară. În 10% din cazuri ea apare în primii ani după pubertate, odată cu ciclurile ovulatorii și este, în majoritatea cazurilor, fără un corespondent organic (dismenoree funcțională). Cei mai mulți autori cred că această formă de dismenoree se datorește unui dezechilibru psihic și/sau hormonal. Faptul că 9/10 din cazuri se vindecă după aplicarea unui tratament cu progestative de sinteză, demonstrează că dismenoreea se produce în cadrul unui ciclu ovulator dar, probabil, defectuos echilibrat hormonal.

Dismenoreea primară lezională este produsă de anomalii congenitale (hipoplazie uterină, anteflexie uterină exagerată, uter malformat, col sau istm stenozat). Leziunile inflamatorii se întîlnesc mai rar și dacă acestea sînt cauza dismenoreii, ele sînt aproape întotdeauna de natură bacilară.

Dismenoreea secundară se datorește unor leziuni dobîndite în cursul vieții genitale. Acestea sînt localizate la nivelul uterului (polipi cervicali, deviații uterine, sinechia uterină sau istmică) sau leziuni parauterine, cel mai adesea de natură inflamatorie, mult mai rar de natură tumorală.

Durerea se repetă la fiecare ciclu menstrual și crește în intensitate pe măsură ce trece timpul. Dacă durerea este alternantă,

Scanned with OKEN Scanner

se crede că leziunea este localizată numai la o anexă (Milcu și col. — 1968).

Endometrioza este uneori cauză de dismenoree secundară. În acest caz durerea este tardivă, apare a doua sau a treia zi după instalarea fluxului menstrual și se prelungește pînă la sfîrșitul menstruației. Durerea din endometrioză este produsă de distensia cavităților din miometru tapetate de endometru, care suferă aceleași fluctuații hormonale ca și endometrul din cavitatea uterină, dar din care sîngele și țesutul necrozat nu se pot elimina și stagnează într-o cavitate închisă.

Există numeroase teorii patogenice ale dismenoreii, unele mai controversate decît altele.

— Teoria miometrială explică dismenoreea ca fiind dată de contracții uterine puternice, necesare eliminării sîngelui și țesuturilor necrozate. Teoria nu este unanim admisă și se afirmă în plus că nu atît contracția mușchiului produce durerea, cît ischemia care urmează contracției.

— Teoria endometrială consideră că durerea se datorește eliminării dificile a mucoasei uterine uneori decolată în totalitate, fără o necroză sau o liză prealabilă. Mucoasa astfel eliminată păstrează forma cavității uterine asemenea unui mulaj. Ea prezintă suprafața externă neregulată și viloasă, în timp ce suprafața internă este netedă și catifelată. Acest mulaj este format în cea mai mare parte din decidua menstruală și situația poartă numele de „dismenoreea membranoasă". La examenul microscopic mulajul prezintă aspectul endometrului din faza premenstruală : corion pseudodecidual, fibrină, leucocite, hematii. Uneori predecidualizarea este atît de intensă, încît este greu de diferențiat de o deciduă de sarcină (sarcină intrauterină timpurie sau sarcină ectopică). Există totuși o diferență între cele două aspecte și anume : în decidua menstruală celulele sînt alungite, pe cînd în decidua de sarcină ele sînt turtite, pseudoepiteliale, largi, cu caracter scvamos și dispuse în plaje continue. Vasele sanguine sînt mai destinse în decidua de sarcină și mai înguste în decidua menstruală. Pe suprafața restantă a cavității uterine se mai pot găsi resturile glandelor din stratul bazal endometrial. Cauza acestui aspect patologic pare să fie de natură hormonală și anume, ea este atribuită hiperfuncției corpului galben care determină o hipertrofie a mucoasei uterine a cărei eliminare prin col este însoțită de algii puternice.

Scanned with OKEN Scanner

În ultimii ani se discută și despre absența unui alt element hormonal și anume a relaxinei, absență care explică decolarea dificilă a mucoasei (Dallenbach-Hellweg — 1969).

Durerea în dismenoreea membranoasă este tardivă, apare a 2-a, a 3-a sau a 4-a zi, cînd mulajul endometrului trece prin col. În acest moment colica este foarte puternică și este însoțită de grețuri și vărsături.

Dismenoreea membranoasă este o stare patologică relativ rară, apare mai ales la pubertate, mai rar după o naștere sau un avort. În general, femeile care prezintă dismenoree membranoasă sînt sterile, au utere mici, hipoplazice, uneori deviate.

— Teoria vasculară, neconvingătoare, încearcă să explice dismenoreea prin intervenția unei substanțe produsă de uter, cu rol hipotensor, care ar determina o permeabilitate vasculară redusă.

— Teoria hormonală pare să fie acceptată de majoritatea autorilor și anume, se preconizează că la baza dismenoreii stă un dezechilibru între estrogeni și progesteron, poate prin secretarea în exces a estrogenilor. Alți autori afirmă că dezechilibrul este mai complex, el interesînd și axa hipotalamo/hipofizară exprimată printr-o modificare a raportului FSH/LH. În orice caz, consecința acestor dezechilibre se reflectă în instalarea fie a unor contracții uterine puternice, fie în creșterea excitabilității simpaticului pelvin.

Teoria toxică, emisă de Smith admite că dismenoreea se datorește menotoxinei sau unui mecanism alergic produs de această toxină.

— Teoria nervoasă admite că durerea menstruală se datorește unui dezechilibru neuropsihic, întrucît dismenoreea este întîlnită frecvent la femeile anxioase, cu stări depresive sau lipsă de adaptabilitate.

Simpaticul pelvin care este foarte sensibil la variațiile hormonale, va reacționa diferit în anumite situații hormonale, determinînd spasme vasculare sau musculare, congestie sau ischemie pelvină, în funcție de răspunsul individual. Un proces inflamator asociat sau nu cu modificări endocrine poate influența de asemenea sistemul nervos vegetativ.

Autori mai moderni (Béguin — 1973) cred că dismenoreea se datorește fie creșterii de prostaglandine F_2, fie modificării

Scanned with OKEN Scanner

raportului prostaglandină F_2 alfa /F_2. Acest dezechilibru ar determina contracții uterine menstruale puternice.

Tratamentul dismenoreii este complex și variat și de cele mai multe ori nu are un rezultat de durată. Se aplică o terapie generală printr-un regim igieno-dietetic (combaterea constipației cu 24—48 ore înaintea menstruației, evitarea frigului, umezelii, ortostatismul prelungit). Tratamentul simptomatic constă din repaus la pat, căldură în regiunea hipogastrică și lombară, medicație spasmolitică (extract de beladona, clorhidrat de papaverină, administrate în supozitoare), medicație analgetică (piramidon, aspirină, antipirină), vitamine (B_1, E), sedative centrale (bromuri, valeriană).

Tratamentul cauzal este mai dificil și cu rezultate inconstante.

Se administrează estrogeni în hipoplaziile uterine (dietilstilbestrol 2 mg sau ethinil-estradiol 0,05 mg din a 5-a — a 15-a zi a ciclului), sau progesteron în dereglările estro/progestative cînd biopsia de endometru și dozările hormonale arată carențe în acest sens.

Progestativele de sinteză au dat rezultatele cele mai bune deoarece suprimă ovulația, dar dismenoreea reapare la încetarea tratamentului.

Fizioterapia și hidroterapia au avut unele efecte pozitive în special în dismenoreile produse prin procese inflamatorii.

Dilatația colului uterin are o acțiune mecanică și una reflexă modificînd reactivitatea plexului nervos vegetativ.

Chiuretajul bioptic se recomandă în dismenoreea membranoasă.

Intervențiile chirurgicale pentru rezecția nervului presacrat sau pentru corectarea poziției uterului, ablația unor leziuni inflamatorii, tumorale sau a chisturilor endometriale, se preconizează în cazurile care nu au cedat la un tratament medical.

Secțiunea căilor senzitive simpatice la nivelul ligamentului nfundibulo-pelvin este o metodă mai puțin folosită și cu rezulitate inconstante.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VIII

LEZIUNI DISPLAZICE ȘI DISTROFICE ALE ENDOMETRULUI

a) Hiperplaziile de endometru

Endometrul poate prezenta unele leziuni distrofice hiperplazice „adevărate" cu caracter permanent, rezultate printr-o hipersensibilitate a receptorului sau prin acțiunea unor stimuli sporiți (în cantități anormale) și dezechilibrați (în majoritatea cazurilor prin persistența unui folicul de Graaf sau a unui grup de foliculi).

În acest caz endometrul este sub acțiunea prelungită și exagerată a estrogenilor, fără fază secretorie, prin neoformare de corp galben.

Cei doi factori, hiperproducția hormonală și hiperreceptivitate endometrială, se pot prezenta cu mari variații individuale.

Manifestarea clinică comună a acestor situații este sîngerarea uterină : menoragia sau metroragia. În mod obișnuit nu există o suprapunere între cantitatea de sîngerare și gradul de modificare a endometrului, sîngerări mari putînd fi întîlnite în modificări mici de mucoasă și invers. Încă o caracteristică a acestei leziuni este aceea că mucoasa nu se elimină ciclic complet, reconstituirea se face cu aceleași caractere anormale și normalizarea sub aspect hormonal nu este urmată de o regenerare normală a mucoasei.

Hiperplazia de endometru (denumită uneori endometrita hiperplazică) este cunoscută de multă vreme. Ea este amintită de Recamier pe la 1850 și primul raport asupra leziunii datează de la 1875. În acest raport Olshausen vorbește de o leziune „inflamatorie" primară, pe care o denumește „endometritis cronica hyperplastica" sau „endometritis fungosa". În 1879, Ruge descrie

Scanned with OKEN Scanner

endometrita glandulară hiperplazică. Hirtschmann și Adler (1908) afirmă că leziunea nu are numai cauză inflamatorie. Brennecke, încă din 1882, consideră că ovarul este unul din factorii cauzali ai leziunii, iar Adler și Polzl fac legătura între ovarul polichistic fără corpus luteum și endometrita polipoidă. În 1890, Schmal sublinia că hiperplazia de endometru nu este o leziune inflamatorie. Cullen (1900) a descris leziunea histologic. Schröder (1954) s-a ocupat de această entitate din punct de vedere clinico-morfologic, în mod foarte amănunțit, în numeroase lucrări, ceea ce a făcut ca afecțiunea să fie cunoscută și sub denumirea de „metropatie hemoragică a lui Schröder".

Hiperplazia de endometru se poate prezenta sub formă difuză, cînd interesează întreaga suprafață a endometrului, sau sub formă localizată reprezentată de polipii de endometru.

1. **Hiperplazia endometrială difuză** este indusă de o stimulare estrogenică ridicată sau moderată, dar de lungă durată, exces de estrogeni neechilibrat de o acțiune luteală corespunzătoare. Din acest dezechilibru rezultă dezvoltarea unui endometru hiperplazic cu diverse aspecte microscopice: hiperplazie glandulo-chistică și hiperplazie adenomatoasă.

La examenul macroscopic endometrul este îngroșat (1—2 cm) cu suprafața moale, catifelată, roz, strălucitoare. În majoritatea cazurilor, chiar în forma difuză, grosimea endometrului este neregulată, cu denivelări pe suprafață și cu imagini chistice văzute cu ochiul liber pe suprafața de secțiune.

La examenul microscopic se observă că leziunea începe în stratul funcțional și ajunge în final pînă la stratul bazal.

Hiperplazia glandulo-chistică este considerată ca o distrofie (hiperplazie nesecretorie simplă) și se caracterizează prin prezența unui aspect glandular chistic particular cunoscut sub denumirea de „aspect de șvaițer". Glandele au diametrul inegal: uneori sînt mici, tubulare, cu epiteliu cilindric înalt, cu aspect de fază secretorie; alte glande sînt mari, dilatate chistic, cu epiteliu cilindro-cubic, cu activitate redusă sau absentă. Breipohl (1935), Pallos (1941) și alții notează prezența de urme de glicogen în aceste glande. Shaw (1929) și Schröder (1954) semnalează prezența de vacuole subnucleare, deși Novak (1967) consideră că celulele epiteliale din endometrita hiperplazică sînt nesecretoare. Cramer și Klöss (1955), Busanny-Caspari și Undeutsch (1956) au demonstrat prezența de glicogen în celule, explicația constînd în producerea de progesteron din timpul ma-

Scanned with OKEN Scanner

turației foliculului. În glandele destinse se găsesc hematii, leucocite, celule epiteliale descuamate și uneori macrofage încărcate cu pigment sanguin (colorația pentru Fe este pozitivă). Atkinson și Engle (1947) notează în glande prezența de fosfataze alcaline.

Corionul din hiperplazia glandulo-chistică este discret fibros, cu o rețea de reticulină care a fost bine descrisă de Terasaki (1928) și Eckert (1955).

Vasele, crescute numeric, au pereții îngroșați și sînt uneori trombozate. Cîteodată sînt prezente aspecte proliferative hiperplazice alături de glande tipice pentru faza secretorie, în special în jurul vaselor, cu reacție pozitivă pentru glicogen (Schröder — 1954; Babeș — 1926; Tietze — 1930; Baniecki — 1928). În stromă se mai pot observa modificări degenerative, hemoragii, tromboze, arii de infarctare cu depozite fibrino-leucocitare în jur, zone cărora Schröder și Tietze le atribuie hemoragiile din endometrita hiperplazică. Novak crede că aceste hemoragii se datoresc anomaliilor ce se produc în arteriolele din stratul bazal, părere pe care o adoptă și Markee (1950) ca și Fekete și Farkas (1953). Ultimii doi autori adaugă că odată cu creșterea glandelor și stromei, cresc și vasele spiralate care se îngroașă și devin rigide, micșorîndu-se capacitatea de adaptare funcțională.

A fost arătată influența hormonilor ovarieni asupra aparatului vascular endometrial. Dezordinile hormonale induc și modificări în funcționalitatea vaselor, modificări care se traduc prin hemoragii funcționale.

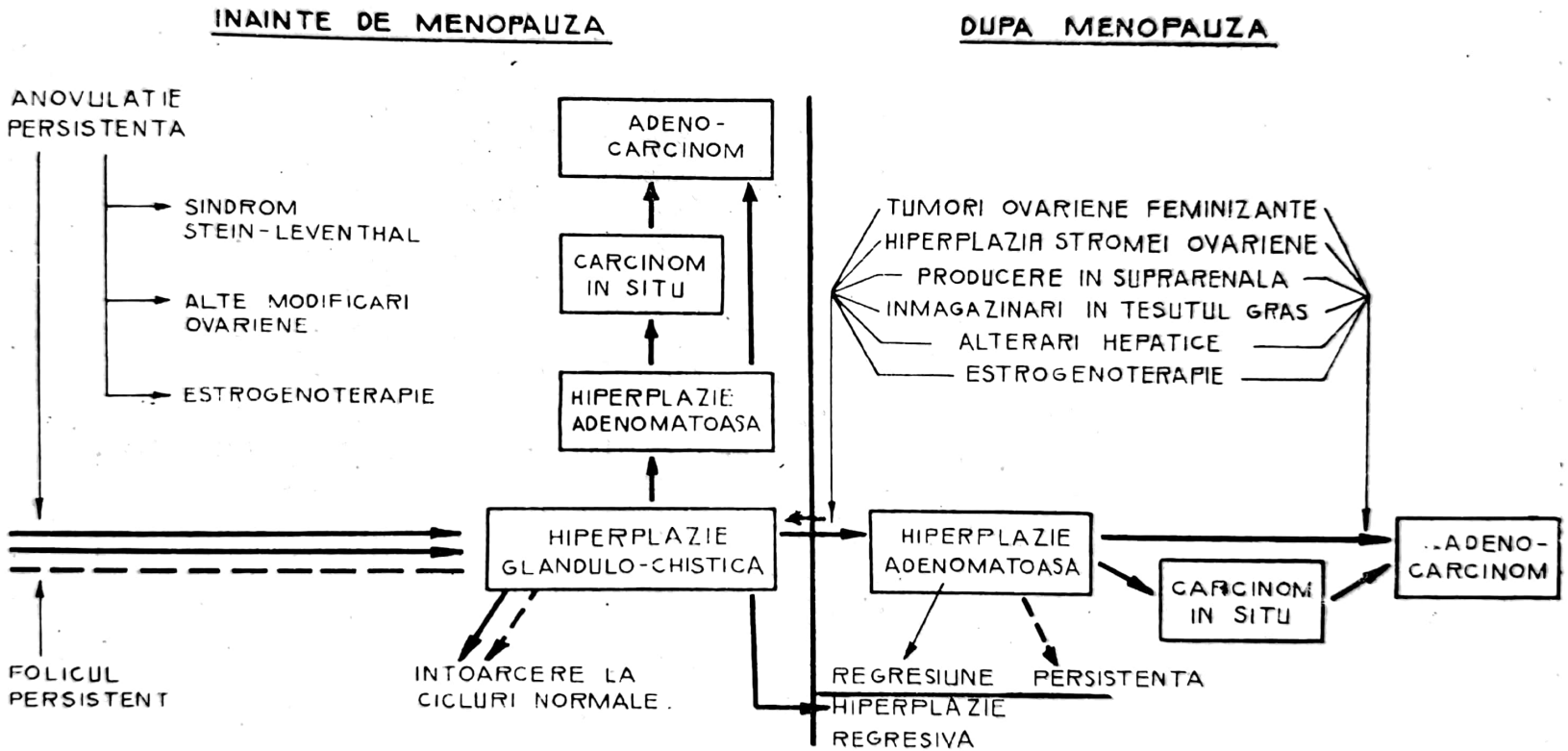
O problemă de o importanță deosebită este aceea a semnificației oncologice a hiperplaziei glandulo-chistice. Aceasta variază după vîrsta subiectului și deci după faza fiziologică a vîrstei în care se manifestă.

Dallenbach și Hellweg (1969) prezintă o schemă foarte sugestivă în legătură cu această problemă (vezi tabel 3, pag. 157).

O altă formă de hiperplazie de endometru este *hiperplazia adenomatoasă* care, ocupă un loc deosebit în histogeneza cancerului de endometru.

Această formă de hiperplazie este considerată ca o leziune „border line", benignă, cu potențial malign sau chiar cu malignitate intraepitelială. Hiperplazia adenomatoasă se caracterizează printr-o înmulțire accentuată a glandelor în detrimentul corionului, epiteliul glandular este activ, pe alocuri cu atipii nucleocitoplasmatice. În funcție de gradul dezordinilor morfologice,

Scanned with OKEN Scanner



Tabel nr. 3

După G. Dallenbach - Hellweg : *Endometrium*, Edit. Springer, Berlin — Heidelberd — New York, 1969.

Scanned with OKEN Scanner

Gusberg (1947) notează individualizarea a 3 forme : hiperplazie adenomatoasă discretă ușoară, moderată și marcată. Prima formă prezintă epiteliul cu slabe semne de activitate, în timp ce ultima formă — „hiperplazia adenomatoasă marcată" — este denumită de Campbel (1961) și Novak (1967) „hiperplazie glandulară atipică", iar pentru Hertig (1967) ea este „carcinom in situ". Bazofilia nucleară, pluristratificarea și atipiile pledează pentru eticheta de malignitate. Leziunea poate fi și izolată. Apariția de glande dense, bazofile, cu mitoze și nuclei atipici, într-o zonă de hiperplazie adenomatoasă, trebuie considerată ca un „carcinom in situ" (Hertig) de endometru, cu posibilitatea de invazie și generalizare.

Semnificația oncologică a hiperplaziei adenomatoase atipice este o problemă deosebit de importantă. Datele din literatură precizează faptul că numai 6—12% din bolnavele cu hiperplazie adenomatoasă atipică ajung la cancer de endometru, însă aspectul cel mai dificil este descifrarea din timp a acestei evoluții. Marieta Zaharia și col. (1974), într-o cercetare pe 34 hiperplazii adenomatoase atipice de endometru și 38 carcinoame de endometru (în care sînt confruntate date citologice, histopatologice, histoenzimatice și culturi in vitro) stabilesc că endometrul cu hiperplazie adenomatoasă atipică prezintă nu numai modificări arhitecturale (creșterea numărului de glande și aglomerarea haotică a acestora), dar și anomalii citomorfologice particulare și polimorfe care justifică termenul de „atipic". Aceste aspecte pot fi clasificate în :

1. metaplazii pseudotubare, cilio-epiteliale și pseudocervicale, rezultate dintr-o citodiferențiere anormală, frecvente în endometrul hiperplazic și atrofic, fără o semnificație malignă bine justificată ;

2. metaplazia eozinofilă, proliferare anormală a celulelor de rezervă cu generarea de epitelii glandulare și de înveliș cu morfologie variabilă și cu existența unui element comun : eozinofilia citoplasmei ;

3. metaplazia epidermoidă a fost întîlnită de autori, în majoritatea cazurilor asociată cu alte forme de metaplazie (pseudotubară, cilio-epitelială, eozinofilă) întovărășind hiperplazia adenomatoasă atipică de endometru.

Marieta Zaharia și col. atribuie acestui aspect histologic o semnificație benignă. Această formă de leziune a fost descrisă și de J. de Brux (1971) sub titlul de „metaplazie eozinofilă", con-

Scanned with OKEN Scanner

siderată ca leziune independentă, în afara hiperplaziei adenomatoase și căreia nu-i atribuie nici un fel de semnificație. În cazurile prezentate de J. de Brux leziunea se caracterizează printr-o proliferare intraglandulară de cuiburi sau plaje epidermoide, bine diferențiate cu punți intercelulare.

Cu tot aspectul de „benignitate" a unor tablouri histopatologice asociate hiperplaziei adenomatoase atipice, toate aceste tablouri histologice păstrează un caracter incert și mai ales plin de suspiciune. Opinia lui Halban în această situație este categorică: „Nicht Karzinom aber besser heraus".

În concluzie, dacă aspectul microscopic al produsului de chiuretaj este dubios, cea mai bună soluție este intervenția radicală.

Patogeneza hiperplaziei de endometru. În capitolul precedent au fost amintite în treacăt cîteva opinii asupra patogenezei hiperplaziei de endometru și anume modificările existente în ovar, modificări reprezentate prin persistența unuia sau a mai multor foliculi și absența corpului galben. Schröder afirmă că în 52—62% din cazurile de hiperplazie endometrială, la examenul ovarelor au fost găsiți unul sau mai mulți foliculi dilatați chistic, cu stratul granulos bine reprezentat. El consideră că în acest caz există o tulburare de maturare din care rezultă foliculi persistenți cu influență hormonală prelungită. R. Meyer susține că atrezia unuia sau a unor foliculi se produce înaintea maturației lor, dar aceștia sînt ajunși din urmă de alți foliculi care se maturizează. În consecință, se semnalează stimulul hormonal indus de toți acești foliculi. Kaufman (1932), Szarka (1941), Schröder (1954) au provocat — prin doze repetate de estrogeni — hiperplazie de endometru la femei castrate. Această modificare a endometrului apare nu numai la administrarea de doze mari, dar și la doze mici, dar persistente și de lungă durată, de estrogeni. Numeroși alți autori ca Siebke, Zondek și col., Hamblen, Damm și col., Stoll și Muthi, Gitsch și Seibert, Besserer, Rockenschaub (cit. László și Gaal — 1969) au demonstrat prezența de cantități ridicate de estrogeni în urina femeilor cu hiperplazie de endometru, precum și modificări de hiperestrogenie a epiteliului vaginal la aceleași paciente. Nyklicec (1955) a arătat că în această situație, citologia vaginală indică prezența hiperestrogeniei în 60% din cazuri, eliminare normală în 30% și scăzută în 5%. Rockenschaub (1960), Kofler (1954), Buschbeck (1956) și alții

Scanned with OKEN Scanner

notează cazuri de hiperestrinism în premenopauză sau meno pauză la femei înregistrate cu hiperplazie de endometru.

În alte situații, în care cantitatea de hormon este scăzută prin atrezie ovariană, prezența hiperplaziei este explicată prin existența unei secreții de estrogeni în cantitate scăzută dar persistentă prin absența corpului galben.

O problemă discutată este și aceea a patogenezei hemoragiilor din hiperplazia de endometru. Majoritatea autorilor consideră că aceste hemoragii se datoresc scăderii bruște a nivelului estrogenilor produși de foliculii persistenți. Dar, se pare că și creșterea cantității de estrogeni poate fi urmată de sîngerare, așa cum rezultă din experiențele lui Allen (1957) și Ober (1949) care au aplicat timp de șase săptămîni doze mari și continue de estrogeni la femei castrate și care au prezentat totuși sîngerare. Hoffmann (1959) susține că hemoragia se datorește unei cantități insuficiente de estrogeni, întrucît hormonii secretați de foliculii persistenți sînt suficienți pentru a clădi un endometru gros, dar insuficienți pentru a-i asigura integritatea și metabolismul.

În situația în care hiperplazia de endometru există în prezența unor ovare nefuncționale, R. Meyer (1924), Breipohl (1935), Husslein (1953), Schröder (1954) susțin că producerea de hormon se datorește prezenței unor tumori funcționale de ovar (tumori de granuloasă, tecoame etc.).

În apariția acestei modificări mai pot fi incriminate influențele hormonale de natură suprarenaliană (Burrows — 1950), tulburări în sistemul diencefalo-pituitar (A. Mayer, Goecke — 1939; Tscherne — 1949), dezordini de ordin psihic, de nutriție. Gitsch și Seibert (1954) susțin că incidența hiperplaziei de endometru crește în timpul războaielor, iar Ruppert (1952) semnalează rolul infecțiilor de focar în apariția ei. După opinia lui Hoffmann (1959), bolile degenerative ale ficatului — din care ar rezulta metabolizarea insuficientă a estrogenilor — ar contribui de asemenea la apariția hiperplaziei glandulare endometriale.

Simptome clinice. Hiperplazia de endometru se întîlnește la orice vîrstă. Din statisticile lui Schröder rezultă că 5% din pacientele sale cu hiperplazie de endometru erau în vîrstă de 20 de ani și prezentau hemoragii funcționale (juvenile), 4% au fost în jur de 37 ani, 30% între 38—43 ani, 60% între 43—50 ani, cu vîrful incidenței la 45 ani. Tot Schröder arată că 25—30% din hemoragiile funcționale de premenopauză se datoresc hiperplaziei endometriale. O cifră asemănătoare prezintă și Pallos și

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 25

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Hiperplazie glandulo-chistică de endometru (detaliu)

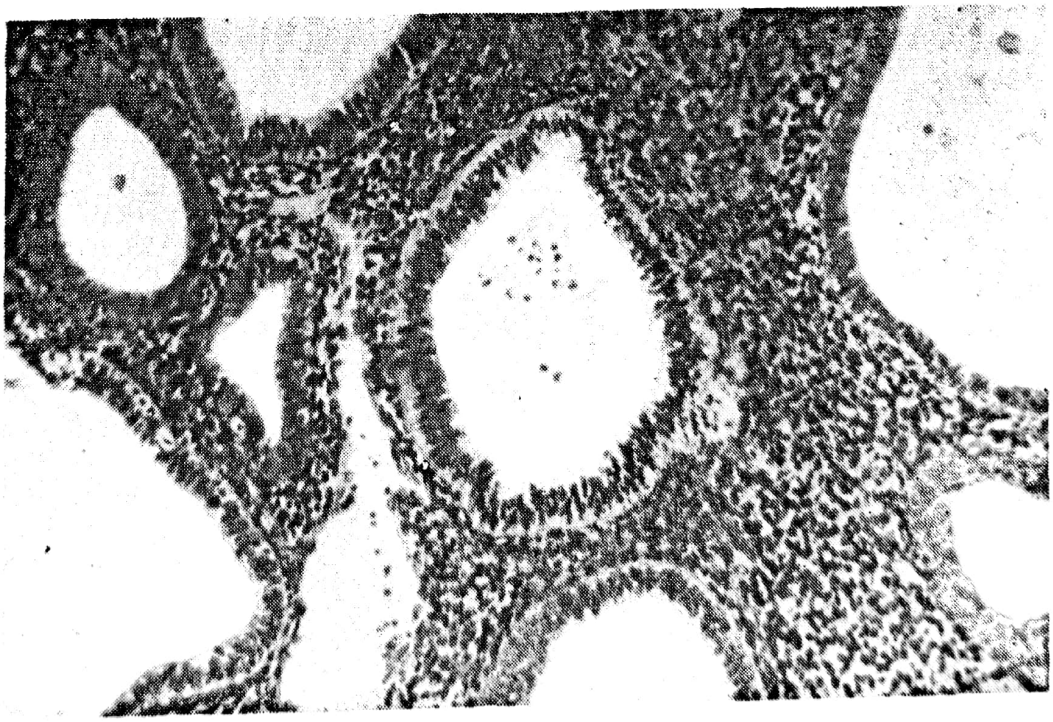
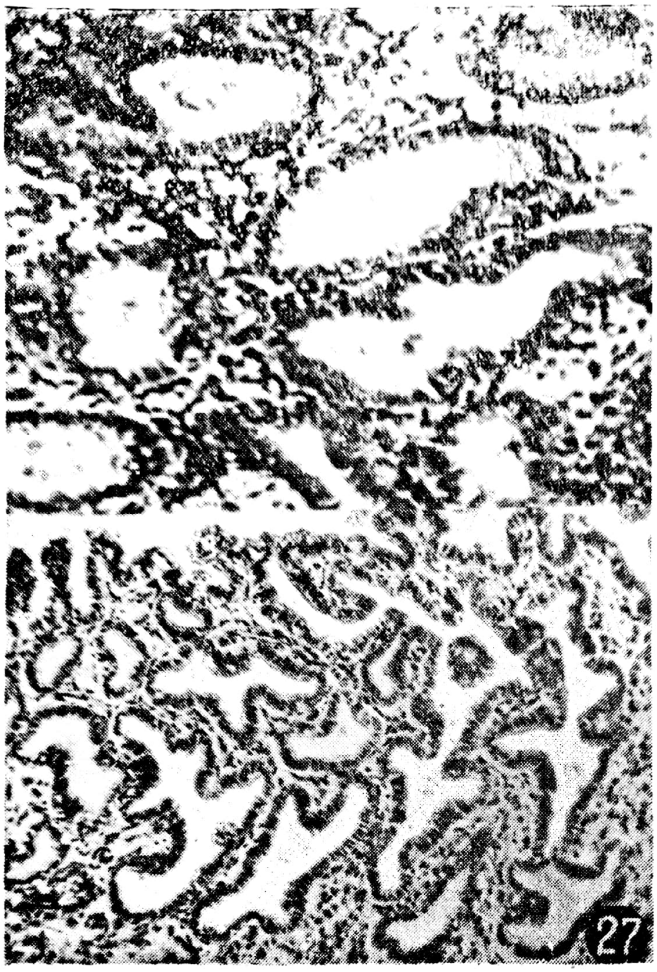
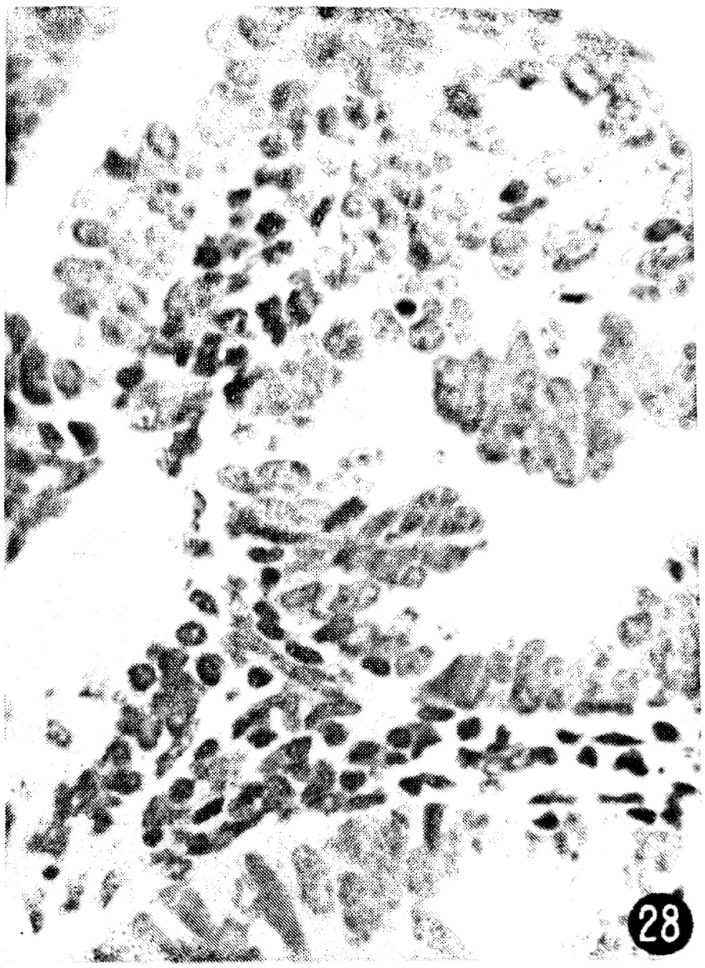


Fig. 26

oc. 5 ×, ob. 3, col. H.E.
Hiperplazie glandulo chistică de endometru.

Scanned with OKEN Scanner





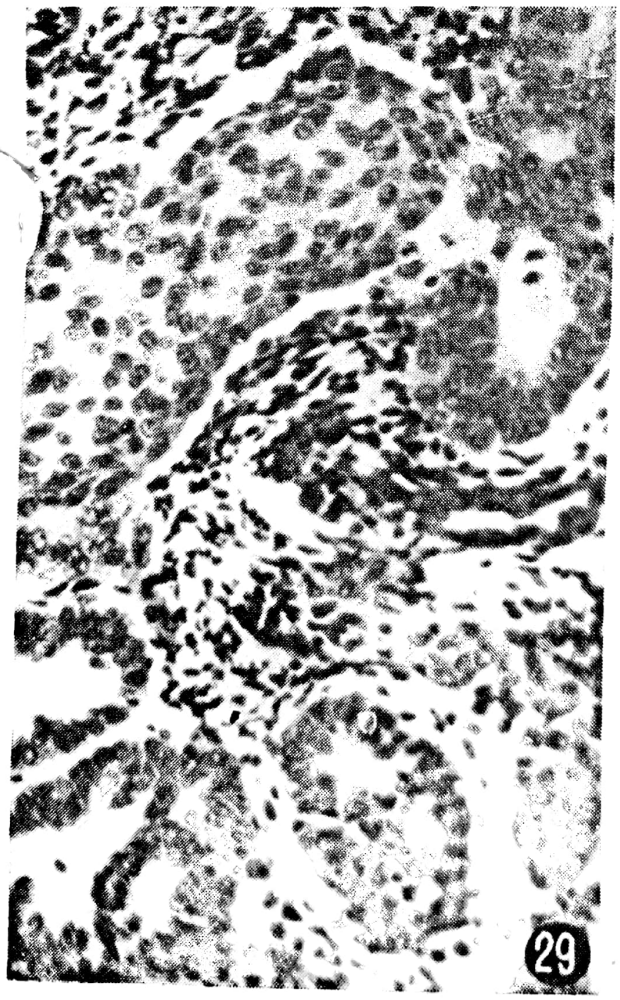


Fig. 27

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Hiperplazie adenomatoasă de endometru

Fig. 28

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Hiperplazie adenomatoasă de endometru (detaliu)

Fig. 29

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Hiperplazie adenomatoasă atipică cu metaplazie eozinofilă (colecția Maria Zaharia).

Scanned with OKEN Scanner

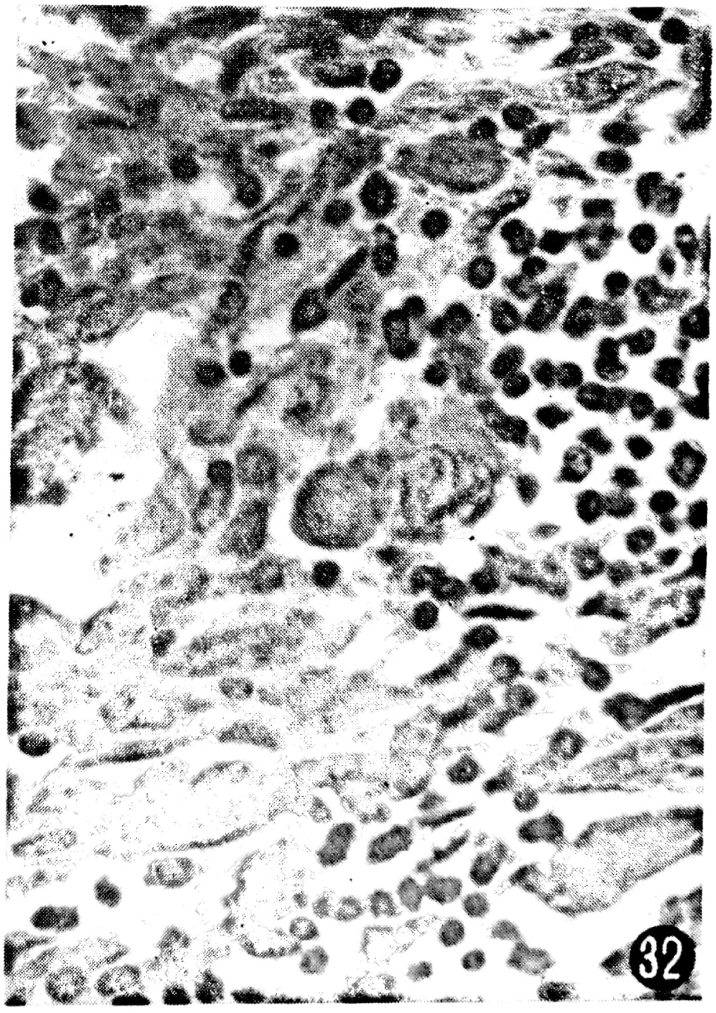


Fig. 30

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Modificări pseudosinciţiale endometriale.

Fig. 31

oc. 5 ×, ob. 3, col. H.E.
Endometrită sinciţială (sinciţiom).

Fig. 32

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Endometrită sinciţială (sinciţiom), detaliu.

Scanned with OKEN Scanner

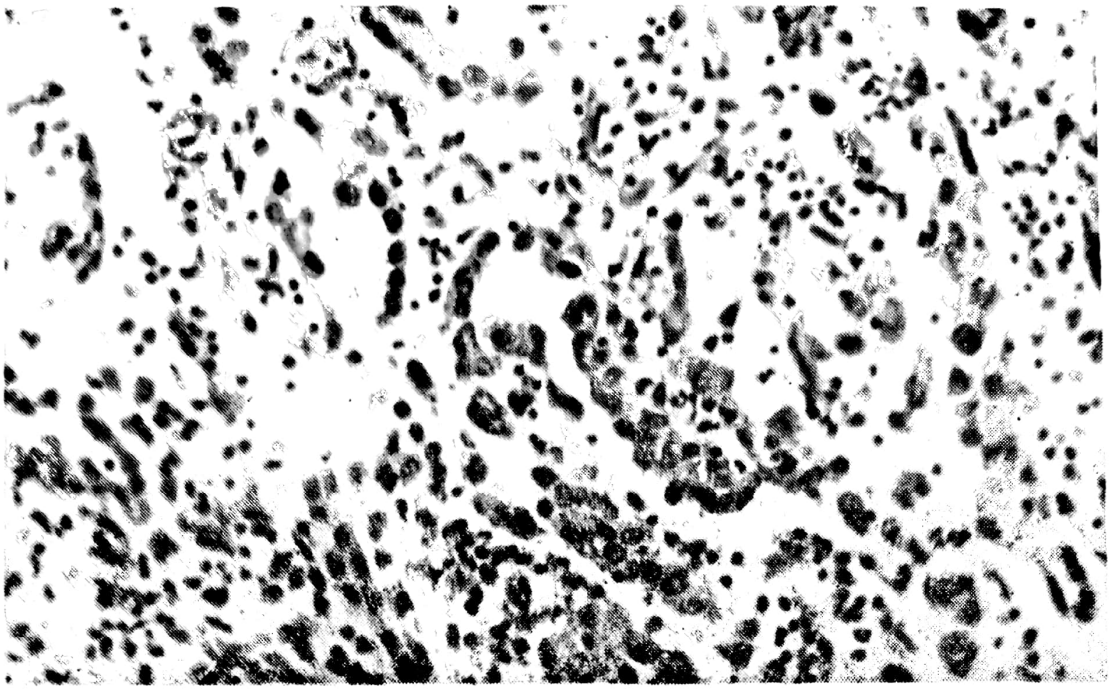


Fig. 33

oc. 5 ×, ob. 3, col. H.E.
Endometru cu celule de tip Arias-Stella.

Fig. 34

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Glandă cu celule de tip Arias-Stella.

Scanned with OKEN Scanner

Treite (1941) — 23,3%, iar Novak și Yui (1936) au semnalat un caz cu hiperplazie de endometru la 24 de ani după încetarea menstrelor.

Simptomul clinic principal este reprezentat prin hemoragii neregulate în 75% din cazuri (Runge — 1933). Sîngerările pot varia ca intensitate, de la sîngerări mici, ușoare, la hemoragii însoțite de anemie severă. Uneori ele apar doar ca cicluri mai abundente. Nu întotdeauna hiperplazia de endometru are ca simptomatologie hemoragia. Uneori singura manifestare este amenoreea. Aceasta este situația în care foliculul atrezic este ajuns din urmă de funcția hormonală a altor foliculi care mențin nivelul ridicat al estrogenilor.

Tratamentul hiperplaziei de endometru constă în chiuretajul cavității uterine și terapia hormonală.

În hiperplazia juvenilă se recomandă în special tratament hormonal (progesteron, progestageni, androgeni — singuri sau combinați cu progesteron sau gonadotrofine,) după eliminarea factorilor ovarieni, psihici, nutriționali.

Terapia indicată pentru alte vîrste este chiuretajul cavității uterine (cu rezultate bune în 50% din cazuri). Dacă chiuretajul sau tratamentul hormonal nu sînt eficiente și hemoragia recidivează, iar hiperplazia se reface, se recomandă histerectomia (în special la cazurile în a doua perioadă a vieții).

2. Hiperplazia endometrială localizată (polipul uterin, polipul endometrial).

Polipul endometrial este o endometrită hiperplazică zonală, apărută în urma unei modificări locale de receptivitate a endometrului la influența hormonilor ovarieni. Polipul poate fi unic sau multiplu, cu sediu variat, pediculat sau sesil, de mărimi variate (cît o alună, un ou sau un cap de făt). Suprafața polipului poate fi netedă sau neregulată, roz-gălbuie, translucidă, uneori cu zone hemoragice. Polipii sesili apar adesea la nivelul fundului uterului, cei pediculați se întind uneori pînă în canalul cervical sau în vagin.

Din punct de vedere microscopic, ei pot avea aspecte diferite, după modul de receptivitate hormonală, Astfel, se deosebesc :

— polipi cu caracter matur, adenomatoși, cu epiteliul glandular cilindric, corion citogen, vase cu pereți proprii, hipertrofiați. Toate formațiunile acestor polipi prezintă modificări ciclice, întocmai ca și restul mucoasei ;

Scanned with OKEN Scanner

— polipi imaturi, care nu răspund la stimulul progesteronic și îmbracă aspect glandulo-chistic ;

— polipi adeno-fibro-miomatoși în care, pe lîngă componenta glandulară în stromă apar fibre musculare netede și țesut fibrilar, conjunctiv. Aceștia se dezvoltă de obicei concomitent cu adenomioza uterină ;

— foarte rar se găsesc polipi alcătuiți din stroma endometrială (în cadrul unei endometrioze stromale).

Evoluția unui polip endometrial este variată. Uneori vasele din pedicul se trombozează și se produce necroza parțială sau totală a tumorii. Torsiunea polipului este urmată adesea de gangrena acestuia. Ulcerația și necroza inflamatorie pe suprafețe variate este o altă posibilitate de evoluție. Foarte adesea polipii involuează, se produce turtirea epiteliului glandular și fibroza stromei. Uneori polipii de endometru degenerează malign, situație în care — microscopic — reproduc adenocarcinomul de endometru.

Peterson și Novak (1956) au găsit la menopauză, în 15,5% din cazuri, asocierea dintre carcinomul de endometru și polipul de endometru. Hertig (1963) atrage atenția în mod deosebit asupra corelației posibile dintre aceste două forme. Dealtfel, diagnosticul diferențial cel mai dificil este acela dintre un polip endometrial malignizat și carcinomul polipoid al endometrului. Dacă leziunea este întinsă pe toată cavitatea uterină, este mai probabil să fie vorba de un carcinom de endometru. Dacă leziunea este localizată în una sau mai multe zone dar cu țesut aparent normal în jur, se poate presupune că a fost un polip care s-a transformat malign. Hiperplazia polipoidă poate fi la rîndul ei confundată cu un adenocarcinom. Leiomiosarcomul infiltrat în endometru poate avea uneori aspect polipoid și poate crea dificultăți de diagnostic macroscopic. În alte cazuri este posibil ca epiteliul de acoperire al endometrului să se metaplazieze scvamos, iar degenerarea neoplazică să se producă pe această metaplazie, polipul propriu-zis avînd caracter benign. Polipul placentar poate fi de asemenea o problemă de diagnostic diferențial macroscopic care se clarifică prin examenul histologic.

Polipii de endometru pot fi găsiți la orice vîrstă, mai frecvent în jurul vîrstei de 35 de ani. Simptomul obișnuit este sîngerarea care, indiferent de mărimea polipului, poate da uneori pierderi masive de sînge cu anemii grave consecutive.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul acestor aspecte patologice constă în ablația lor prin chiuretaj uterin, torsionarea polipului sau histerectomia în cazul polipilor voluminoși.

b) Alte displazii și distrofii de endometru

Metaplazia epidermoidă este o diferențiere neobișnuită a endometrului. În aces caz celulele cilindrice ale epiteliului de suprafață și ale epiteliului glandular sînt înlocuite cu celule de tip scvamos, epidermoid. În literatură sînt citate numai cîteva astfel de cazuri. Dintre autorii care s-au ocupat de această distrofie citățm pe : Meyer (1922), Motyloff (1952), Fluhmann (1954), Novak (1967), Engelhorn (cit. László și Gaal — 1969).

Primul caz de metaplazie epidermoidă a întregii cavități uterine a fost descris de Zeller (1885) și a fost denumit „psoriazis uterin". Alte denumiri primite pe parcurs au fost : ichtioză uterină (Ries), epidermizarea endometrului, diferențiere epidermoidă heterologă a endometrului (R. Meyer). În histogeneza acestei displazii sînt incriminate trei mecanisme :

— disembrioplazic, explicat prin prezența de insule malpighiene restante ca incluzii disembrioplazice (embrionare) la joncțiunea exo/endocol ;

— prezența unui fenomen de alunecare în care epiteliul malpighian vine să înlocuiască un epiteliu cilindric pentru a recupera o pierdere de substanță ;

— producerea unei metaplazii malpighiene a epiteliului cilindric bine diferențiat preexistent, ca un fenomen de regenerare indirectă.

După părerea lui Lubarsch și Schridde, ca și după R. Meyer, epiteliul malpighian heteroplazic s-ar datora unei proliferări a celulelor de rezervă situate la piciorul celulelor cilindrice, la contactul cu membrana bazală. S-ar produce deci nu o diferențiere a celulelor adulte, ci o regenerare viciată pornind de la elemente nediferențiate.

Novak crede că aceste transformări se fac direct de la epiteliul cilindric, în timp ce Fluhmann — prin studii experimentale — a demonstrat inducția metaplazică malpighiană a endometrului cu regenerare neobișnuită.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii etiologici ai metaplaziei epidermoide uterine se împart în factori locali și generali, cele două categorii fiind intricate. Dintre factorii locali se notează:

— traumatismul chimic (produse iodate, biclorura de mercur, acidul carbonic);

— iradieri uterine pentru afecțiuni benigne;

— leziuni inflamatorii (endometrite gonococice, tuberculoase, metrite banale, metrită și endometrită senilă).

Dintre factorii generali sînt incriminați:

— carența de vitamina A (regimul carențat în vitamina A produce epidermizarea endometrului la șoarece);

— hiperfoliculinemie: femeile purtătoare de implante de estradiol precum și administrarea de doze mari și prelungite de estrogeni la animalele de experiență s-au soldat cu leziuni de hiperplazie glandulară și metaplazie malpighiană a endometrului;

— deficiența de androgeni și progesteron poate constitui un factor adjuvant.

O problemă importantă este aceea a benignității leziunii. Dacă metaplazia se menține numai la nivelul epiteliului glandular, ea trebuie considerată ca o simplă pseudoacantoză. Motyloff (1952) a urmărit o ichtioză uterină prin biopsii repetate timp de 5 ani și în acest interval nu s-a produs degenerarea neoplazică. Sînt însă mulți autori care găsesc imagini de metaplazie malpighiană intricate cu leziuni de carcinom in situ. În cazul lui Chu și col., (1955), cavitatea uterină era căptușită de un carcinom epidermoid, iar canalul endocervical era tapetat cu un epiteliu malpighian cheratinizat.

Levine și Sciorsci descriu la un caz pe care îl prezintă, existența pe fondul unei metaplazii malpighiene, a numeroase focare de carcinom in situ și de carcinom epidermoid invaziv.

Aceste observații pun problema încadrării metaplaziei epidermoide a endometrului ca o stare precanceroasă. Mulți autori nu sînt totuși de această părere. Uneori modificările metaplazice scvamoase invadează miometrul. Leziunea se întîlnește cîteodată alături sau asociată unui adenocarcinom de endometru. În această situație leziunea se numește adenocancroid sau adenoacantom. Această formă a trezit vii discuții cu privire la relația dintre cele două aspecte neoplazice.

Metaplazia epidermoidă a endometrului poate pune dificile probleme de diagnostic. Observația prezentată de Weill și Prade (1967) atestă această afirmație. În cazul lor, subiectul în vîrstă

de 72 ani se consultă pentru cîteva hemoragii vaginale. O biopsie de endometru a arătat prezența unor leziuni suspecte de neoplazie care însă nu erau susținute de examenul local clinic. O a doua biopsie se soldează cu același rezultat, ceea ce determină executarea unei histerectomii. La examenul macroscopic uterul era mic, cu cavitatea plină de o substanță gleroasă, iar endometrul era îngroșat, alb, opac. Examenul microscopic precizează că epiteliul malpighian al exocolului (care prezenta mitoze și nuclei hipercromatici) se prelungea fără întrerupere către cavitatea uterină sub formă de epiderm cheratinizat. Către fundul uterului mai erau păstrate cîteva funduri glandulare. Corionul era bogat infiltrat inflamator, iar miometrul involuat senil.

Osificarea endometrului. O stare cu totul particulară este aceea în care endometrul este osificat total sau parțial. Sînt raportate 26 cazuri în literatură. P. Coiffard (1963) prezintă observația unei femei de 32 de ani, multipară, la care ultimul avort s-a complicat cu febră și metroragii intermitente. Chiuretajul cavității uterine a arătat prezența de spiculi osoși pe fondul unei endometrite cronice. Pacienta nu prezentase litiază sau tulburări de metabolism calcic în antecedente, nici hipervitaminoză D. În anamneză era notată totuși o tuberculoză pulmonară vindecată. În toate cele 26 cazuri de osificare a endometrului a fost remarcată prezența avorturilor în antecedente.

Ca histogeneză, unii autori (Houbie și col.) cred că prezența de țesut osos ar putea fi datorită unei retenții de fragmente osoase, fetale. Alții (Ganem și col.) (1962) susțin că infecțiile cronice prelungite ar putea avea un rol deosebit în apariția acestei displazii.

Scleroza endometrială este o leziune distrofică, caracterizată prin micșorarea cavității uterine datorită unor leziuni aderențiale și unor modificări sclero-conjunctive ale endometrului. Manifestările clinice caracteristice sînt: tulburări menstruale, infertilitate, avort. Afecțiunea este mai frecvent întîlnită în Europa și ca o curiozitate, a fost destul de des semnalată în Israel. Hunt (1953) raportează pe materialul de la Mayo Clinic 78 cazuri de amenoree post-partum din care în 7 cazuri a fost descoperită o scleroză de endometru.

Jones și Nalley (1959), pe 350 cazuri cu amenoree, găsesc 6 scleroze de endometru. Bergmann (1961) raportează 57 de cazuri. Ashermann prezintă 250 cazuri cu aderențe corporeale observate într-o perioadă de 10 ani. La 100 dintre acestea ma-

Scanned with OKEN Scanner

nifestarea clinică de bază a fost amenoreea. În alte 65 cazuri de infertilitate, la care s-au executat două sau mai multe dilatații și chiuretaje, au fost selecționate 45 cazuri cu aderențe intrauterine.

Afecțiunea a primit diverse denumiri: europenii și asiaticii au denumit-o „amenoree traumatică" sau „aderențe intrauterine", în timp ce americanii au etichetat-o „endometrită adezivă" sau „scleroză endometrială".

Primul care a dat o atenție mai deosebită acestui sindrom a fost Ashermann (1948), fapt pentru care boala se mai numește și „sindromul Ashermann". Etiologia sclerozei endometriale poate fi

— congenitală (?), fără exemplificări convingătoare;
— infecțioasă — nespecifică (avort septic, factor foarte cunoscut);
— specifică (tuberculoză, factor des citat);
— traumatică — postnatală și postchiuretaj (factor frecvent);
— postmiomectomie (sînt citate 4 cazuri în literatură);
— postdilatație și chiuretaj pentru diagnostic.

În Europa tuberculoza endometrială coexistă adesea cu prezența de aderențe intrauterine. O cauză foarte frecventă de scleroză endometrială este însă dilatația și chiuretajul din a 10-a — a 21-a zi post-partum, după care regenerarea endometrului nu se mai face, exsudatul se organizează fibrinos și se produc aderențe în cavitate, pe toată întinderea deasupra canalului cervical. La examenul microscopic al fragmentelor prelevate din aceste cîmpuri se găsesc zone de țesut fibro-muscular cu insule de endometru. Glandele endometriale au epiteliu cubic, inactiv. Stroma este densă și infiltrată cu celule rotunde.

Așa cum s-a arătat, simptomele curente sînt: tulburări menstruale, infertilitate, avort. În consecință, cazurile cu amenoree secundară sau hipomenoree trebuie suspectate de scleroză endometrială. Diagnosticul diferențial se face cu menopauza prematură și amenoreea „hipotalamică". În aceste situații stimularea estrogenică exogenă poate avea drept consecință proliferarea endometrului. Dozarea gonadotrofinelor pituitare clarifică diagnosticul. Ele sînt: normale în scleroza de endometru, crescute în menopauza prematură și scăzute în defectul pituitar. Mai trebuie luate în considerație vîrsta, istoricul, sarcinile, nașterile.

Tratamentul acestei afecțiuni constă în excizia aderențelor transcervical prin histerotomie vaginală și abdominală și cura

Scanned with OKEN Scanner

amenoreii cu dilatații, chiuretaj, administrarea de estrogeni a 21-a zi postoperator și transplant de endometru.

Prognosticul este rezervat în sensul că în cazurile raportate a fost semnalată cura spontană a amenoreii, dar nu se cunoaște starea de fertilitate ulterioară.

Modificări pseudosinciţiale endometriale. O formă de distrofie deosebită și rară este aceea în care epiteliul glandular endometrial îmbracă aspect pseudosinciţial (syncitium like cells) pe suprafețe de întindere variată. În acest caz epiteliul devine bogat stratificat, celulele se unesc și capătă aspect pseudosinciţial. Ele prezintă vacuole de diametre diferite, care sînt uneori atît de largi încît împing celulele la periferie și iau înfățișare de pseudoglande. Celulele pot prezenta numeroase mitoze. Membrana bazală a epiteliului glandular lipsește uneori. În vecinătatea celulelor pseudosinciţiale se remarcă prezența de polimorfonucleare eozinofile.

Aceste aspecte sînt interpretate în cadrul endometrului uman ca fiind datorite acțiunii combinate a hormonilor estrogeni și progestativi. Ele au fost semnalate în cercetări experimentale pe șobolance castrate, după administrarea de estrogeni. Migliavacca (cit. Novak — 1953) le interpretează ca efect al hormonului gonadotrop prezent în mod normal la animalele castrate.

Modificările pseudosinciţiale endometriale nu trebuie confundate cu o altă entitate denumită „endometrită sinciţială“ sau „sinciţiom". Aceasta se caracterizează prin prezența de proliferate „sinciţiotrofoblastice" asociate cu infiltrate inflamatorii limfomonocitare care disociază miometrul fără a necroza fasciculele musculare. Această entitate este considerată de autorii francezi drept o depășire a deciduei din sarcina normală cu modificări reacţionale ale fibrelor musculare netede care îmbracă aspectul de mioblaști, în timp ce autorii anglo-saxoni o consideră o entitate aparte, necesară a fi cunoscută pentru a nu fi confundată cu unele corioepitelioze. Calinca și Bundescu (1974), cu ocazia publicării a 3 observații de endometrită sinciţială, susţin încadrarea lor în modificările post-abortum.

Cunoașterea celor două forme de modificări sinciţiale, una cu caracter pseudosinciţial, indusă de hormoni estro/progesteronici și alta cu caracter de sinciţiu trofoblastic provenită din transformarea fibrelor musculare ale miometrului post-abortum, a fost necesară pentru evitarea unei confuzii și pentru discuțiile de diagnostic diferențial în cazul unor prelevări bioptice.

Scanned with OKEN Scanner

Endometrita pneumopolichistică este o formă foarte rară de distrofie chistică de endometru. M. B. Perkins (1960) a publicat singurul caz din literatură. Observaţia este a unei femei de 32 ani, mexicană, care după o naştere a prezentat numeroase chisturi cu diametrul între 1—2 mm şi 2 cm, localizate în toată sfera genitală: vulvă, vagin, exocervix, endocervix, endometru. Din aceste chisturi se elimina un gaz mirositor. La examenul histologic al endometrului s-a precizat că formaţiunile chistice erau delimitate uneori numai de stroma endometrială, iar alteori de celule endoteliale şi conţineau un produs pseudocoloid. În stricta apropiere a chisturilor se găseau celule gigante de corp străin, congestie vasculară şi elemente inflamatorii subacute.

Prezenţa leziunilor pneumopolichistice la diverse niveluri a fost semnalată încă din 1847 de către Huguir şi întîlnită mai frecvent la nivelul colului sau vaginului. Mai rar este întîlnită la vulvă, tub digestiv sau tract urinar şi niciodată în endometru, în afară de cazul lui Perkins.

Boala a primit denumiri diferite după localizare, cum sînt: colpohiperplazie chistică (Winckel — 1871), vaginită emfizematoasă (Zweifel — 1887), emfizem vaginal (Eppinger — 1880), pneumatosis cystoides vaginae (Nowicki — 1924), colpită emfizematoasă (Burt, Roark şi Couri — 1954), colpocervicită emfizematoasă (Mackles şi Gettinger — 1954), cistită emfizematoasă (Mills — 1930), pneumatosis cystoides intestinalis (Kaufmann — 1929), cervico-colpită (Abell — 1958) (cit. M. B. Perkins 1960) etc.

Opiniile asupra etiologiei bolii înclină pentru existenţa unui bacil formator de gaz sau alt microorganism cum ar fi Oidium albicans sau bacili anaerobi. Se crede că gazul existent în pseudochisturi ar fi trimetilamină, oxigen şi nitrogen, hidrogen sulfurat singur sau în asociere cu gazele amintite mai sus, acid carbonic sau bioxid de carbon.

În majoritatea cazurilor pneumopolichistoza cu orice localizare se asociază cu sarcina. Pînă în 1960 au fost raportate în literatură aproximativ 100 de cazuri.

Fenomenul Arias-Stella. Plasarea „fenomenului Arias-Stella" în capitolul distrofiilor şi displaziilor de endometru nu este întîmplătoare. În patologia endometrului există aspecte microscopice în care diagnosticul de leziune inflamatorie, dezordine hormonală, tumoră sau sarcină patologică poate preta la discuţii. Acesta este şi cazul „fenomenului Arias-Stella".

Scanned with OKEN Scanner

Aspectul Arias-Stella a fost descris încă din 1933 de către Deelman care a atras atenţia asupra modificărilor endometrului în unele avorturi, transformări care pot fi confundate cu proliferări neoplazice. Overbeck (1953) şi apoi Arias-Stella (1954) au făcut o descriere detaliată a modificărilor focale endometriale observate în avorturi, molă şi coriocarcinom. Aspecte asemănătoare au fost constatate şi la pacientele cu sarcină ectopică la care endometrul nu avea nici un contact cu vilozităţile coriale. Ulterior au fost efectuate o serie întreagă de cercetări în care s-au analizat aspectele endometrului din sarcina normală şi patologică, aspecte care au fost etichetate drept „reacţii sau fenomene de tip Arias-Stella" (J. Jörgensen — 1956, J. de Burx şi col. — 1957, Pildes şi col. — 1957, Fredericksen — 1958, Roach şi col. — 1960, Bret şi col. — 1960, Bardicef-Bercu şi col. — 1961, Reswick şi col. — 1971, J. de Brux — 1971).

Precizarea faptului că „fenomenul Arias-Stella" nu este patognomonic pentru sarcina ectopică, deoarece el poate fi întîlnit şi în molă, corioepiteliom, avort sau sarcină la termen, a făcut ca acesta să piardă din importanţa şi interesul cu care a fost privit la început. Mai mult, modificările endometriale de acest tip nu se întîlnesc în toate sarcinile ectopice, incidenţa variind de la 2,91 la 50% după diferiţi autori. Reproducem cîteva cifre concludente : Roach şi col. — 1966 — 2,9% ; Bret şi col. — 1960 — 26% ; Pildes şi Wheeler — 1957 — 26% ; Fredericksen — 1958 — 41% ; Arias-Stella — 1954 — 50%. Fredericksen, pe studiul a 32 de cazuri, afirmă că sarcina ectopică poate fi bănuită în 38—56% datorită endometrului de tip Arias-Stella.

Modificările endometrului în cadrul acestui fenomen sînt de ordin citologic şi arhitectural.

În ce priveşte modificările citologice, caracterul esenţial este dat de aspectul nucelului care este voluminos, de 4—5 ori mai mare decît un nucleu normal, hipercromatic, polilobat, bizar, aproape monstruos şi cu numeroase mitoze. Locul nucleului în celulă nu este stabil : el este dispus uneori la polul bazal, alteori la polul apical sau spre una din marginile laterale. Dealtfel, odată cu nucleul, celula în totalitate este mărită de volum şi cu un caracter atipic. Această celulă descuamată şi eliminată în fluidul vaginal poate fi interpretată foarte uşor drept celulă tumorală chiar de către citologul documentat. În citoplasma celulelor de tip Arias-Stella se disting aspecte de activitate secretorie. Astfel, celula este intens acidofilă, plină, iar la polul apical se pot vedea

Scanned with OKEN Scanner

cîteva vacuolizări ca în faza premenstruală a unui endometru normal. Reacţiile PAS, mucicarmin şi carmin Best sînt negative.

Alături de aceste celule cu aspect activ, secretor, alte celule au citoplasma bazofilă, inactivă, discret micşorată. Nucleul în a doua situaţie are cromatina dispersată, membrana nucleară net vizibilă, dar în totalitate nu este mult modificat faţă de cel descris în celulele acidofile, în special în ceea ce priveşte locul său în celulă, care este tot atît de variabil.

Modificările arhitecturale sînt oarecum caracteristice. Astfel, glandele sînt crescute de volum, dilatate, fără a fi chistice. Ele au proliferări papilare fibro-epiteliale foarte subţiri care se proiectează în lumen destul de evident. Cîteodată glandele sînt dispuse spate la spate, cu caracter adenomatos, iar celulele care le căptuşesc sînt vacuolizate, cu aspect spumos (Roach şi col. — 1960). În alte zone celulele au caracterul dublu amintit mai sus, adică sînt intens secretoare sau inactive. În unele glande celulele sînt atît de apropiate, încît lumenul glandei este ocupat în întregime de proliferarea celulară. În alte zone lumenul glandei este păstrat, dar celulele prezintă aspecte nete de inegalitate morfologică şi funcţională. Alte cîmpuri sînt ocupate de aglomerări celulare dezordonate.

O caracteristică esenţială este dispoziţia focală a acestor modificări, aşa încît fenomenul apare inegal distribuit în cîmpul microscopic sau chiar în structura aceleiaşi glande.

Corionul citogen prezintă şi el unele modificări semnalate de Arias-Stella şi de alţi autori în sarcinile cu evoluţie întreruptă. Rareori se găsesc în stromă celule deciduale sau celule cu transformare deciduiformă parţială. De cele mai multe ori însă, corionul este edematos, populat de elemente celulare de tip reticular sau de fibroblaşti cu nuclei voluminoşi, intens cromatici, cu mai mulţi nucleoli şi cu frecvente mitoze. Citoplasma acestor celule este slab delimitată, uneori cu aspect clar. În această situaţie, diagnosticul cu sarcina este foarte greu de precizat.

Un alt aspect mai puţin frecvent este acela de hiperplazie fibrocito-fibroblastică a elementelor celulare. Ele apar turtite unele pe altele, cu o tramă reticulară groasă, care la prima vedere aminteşte de o hiperplazie polipoidă a endometrului. Uneori hiperplazia este aşa de marcată încît tubii glandulari par independenţi unii de alţii. Nucleii acestor celule sînt voluminoşi şi regulaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Se constată și modificări vasculare în sensul unei îngroșări a peretelui vaselor cu scleroza acestuia. Vasele sînt grupate în cuiburi iar aspectul general al stromei este acela al unui endometru în care sarcina a fost întreruptă de multă vreme. Modificările stromale au același cracter focal, variabil, inegal.

În afara formei descrise mai sus, care este forma clasică a „fenomenului Arias-Stella", se găsesc și alte forme mai puțin obișnuite. În una dintre acestea se găsesc tubi mici, regulați, căptușiți de celule mari, cu citoplasma eozinofilă, cu multiple vacuole. Elementul care atrage atenția este nucleul, totdeauna asemănător cu cel din forma clasică. În rezumat, „fenomenul" se caracterizează prin următoarele:

— nucleu mare, cu aspect bizar, mitoze, cu dispoziție dezordonată în celulă;

— citoplasma celulei cu aspect vacuolizat, secretor, activ;

— caracter activ, proliferativ, atît la nivelul celulelor epiteliale cît și al celor conjunctive, stromale.

Se pune întrebarea dacă aceste imagini se datoresc unui proces degenerativ, regresiv sau pot fi atribuite unui proces de proliferare. J. de Brux și Veissade (1957) consideră vacuolizarea celulei ca și monstruozitățile nucleare drept evidente semne de distrofie. Ancla și J. de Brux, cu ajutorul microscopiei electronice, au demonstrat că vacuolizarea celulelor epiteliale nu este semn de activitate secretorie, ci aspect de epuizare celulară tradusă și prin distrugerea polului superior al celulei.

În ce privește histogeneza acestor modificări, majoritatea autorilor sînt de părere că ea se datorește unor excitații hormonale anormale corionice și estrogenice. Arias-Stella (1954) a reprodus fenomenul la animale prin administrarea de gonadotrofină corionică și estrogeni. De asemenea Wagner și Richard (cit. de Brux — 1971) au găsit modificări similare fenomenului Arias-Stella la femeile care primiseră citrat de clomifen sau H. M. G. Gardiner S. H. (1960) susține că imaginile din „fenomenul Arias-Stella" se datoresc unor celule îmbătrînite, care nu s-au descuamat și asupra cărora s-au exercitat influențe hormonale îndelungate, situație care nu poate fi întîlnită decît în cicluri menstruale anormale, sarcină ectopică, molă, corioepiteliom sau sarcină la termen.

Bret și col. (1960) consideră că aspectul balonizat al nucleului și citoplasmei trădează un proces de suferință și dezintegrare a celulei datorit unor perturbări hormonale.

Scanned with OKEN Scanner

Aspectele histologice constatate în fenomenul Arias-Stella se pot confunda cu imagini întîlnite în situaţii foarte variate :

— endometrul normal din faza secretorie, cînd celulele sînt bogate în glicogen şi secreţiile se acumulează la polul apical ;

— modificări endometriale date de persistenţa corpului galben, foarte activ, caracterizate de prezenţa spinelor conjunctive ascuţite şi abundente. Diferenţa constă în aceea că polaritatea, talia şi forma nucleilor se păstrează în limite normale, iar modificările existente sînt difuze ;

— false imagini produse de terapia hormonală complexă şi intensă ;

— modificările de origine neoplazică (carcinomul cu celule clare al endometrului) pot preta la confuzii, în special atunci cînd prezintă caracter focal.

Majoritatea autorilor admit că diagnosticul de sarcină cu evoluţie întreruptă poate fi bazat pe aspectele Arias-Stella dacă acestea sînt coroborate cu datele clinice.

Alţi autori (Roach şi col., Fredericksen) admit ca valabile numai formele tipice ale aspectului Arias-Stella şi cred că elementul cel mai important pentru diagnostic este aspectul nucleului, dispoziţia arhitecturală fiind mai puţin semnificativă.

În prezenţa „fenomenului Arias-Stella", morfopatologul este sprijinit de datele de anamneză care permit o interpretare mai aproape de realitate a diferitelor aspecte ale endometrului.

BIBLIOGRAFIE

Allen W. M. — *S. Afr. Med.* 1957, 44, 817.
Arias-Stella — *J. A. M. A. Arch. Path.* 1954, 58, 112.
Ashermann J. C. — *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.* 1948, 55, 23.
Atkinson W. B., Engle E. T. — *Endocrinology,* 1947, 40, 327.
Babeş A. — *Zbl. Gynäk.,* 1926, 50, 2 639.
Bardicef-Bercu L., Iosub C., Popescu C. — *Obst. şi ginec.* 1961, 2, 139.
Beutler H. K., Dockerty M. B., Randall L. M. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1963, 86, 433.
Bergman *(1961) (cit. Gibbs Ch. E.)* — *J. A. M. A.* 1964, 188, 4, 390).
Beswick I. P., Gregory M. M. — *Am. J. Obst. Gynec.,* 1971, 78, 143.
Boustany F. U. — *Rev. fr. Gynec. Obst.* 1961, 56, 311—315.
Breipohl W. — *Zbl. Gynäk.,* 1985, 59, 1 998.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL IX

TUMORI MALIGNE ALE ENDOMETRULUI

A. Carcinomul de endometru

Carcinomul de endometru este una din tumorile genitale frecvente ale femeii în vîrstă.

Prezența sa în raport cu celelalte cancere genitale feminine variază între 10—15% (Way 10%, Lajos 10—15%, Meigs 13,9%, Norris și Vogt 15,2%). Această incidență este raportată în mod obișnuit la neoplasmul de col uterin. După datele clasice, raportul dintre cancerul de corp și de col uterin este de 1 : 10. Statistici mai recente au arătat schimbarea acestui raport. Cifrele sînt variate după diverșii autori: Webb și col. (1953), Corscaden (1956) 2 : 3; Peel (1956) 1 : 2; Vaczy (1960), Kirchoff (1962) de la 1 : 6 la 1 : 3; 1 : 4; Boutselis și col. (1963) 1 : 4; Wall și col. (1967) 1 : 2, 4; Petit J. C., Klein Th., Herdly (1973) 1 : 3. Explicația acestor variații se datorește mai multor factori: prelungirea indicelui de supraviețuire, cancerul de corp fiind boala femeii în vîrstă, organizarea depistării în masă și ameliorarea mijloacelor de depistare (histerografie, ex. citologice și histopatologice).

Cele mai multe statistici concordă cu privire la apariția cancerului de endometru la femeia în vîrstă. După Hertig și Sommers (1949) 68% din bolnave sînt în postmenopauză, 23% sînt premenopauzice și 9% în plină menopauză. Foarte rare sînt cazurile semnalate la femei tinere : 5% sub 40 ani, 2% sub 35 ani.

M. Verhaege și col. (1969), într-un studiu pe 270 observații adunate în decurs de 37 ani, dau următoarele cifre : adenocarcinomul de endometru a fost prezent în 86% la femei peste 50 ani, 71,8% între 50—70 ani, deci vîrsta medie a fost de 60 ani. În 90% din cazuri tumora a apărut la femei la menopauză, în

Scanned with OKEN Scanner

70,2% la femei în menopauză de 5 ani și numai în 10% în perioada de activitate genitală.

Cifre asemănătoare dau R. H. Barter și col. (1968), Wall Y. A. și col. (1967).

Alți autori au notat vîrsta în raport cu diversele forme microscopice ale tumorii. Alan B. P. (1968), într-un studiu pe 388 carcinoame de endometru, urmărite în decurs de 20 ani, găsește că vîrsta medie pentru adenocarcinoame este de 58,7 ani, pentru adenoacantom de 59,9 ani, pentru carcinomul cu celule clare de 58,8 ani, iar pentru carcinomul mixt de 68,2 ani.

S. Sall și col. (1970), remarcînd creșterea incidenței cancerului de endometru în ultimii 10 ani, notează că neoplazia se întîlnește în peste 80% din cazuri la femei în jur de 50 ani, mai mult de 50% în jurul vîrstei de 60 ani și peste 20% după 70 de ani.

H. E. Geisler și col. (1969) afirmă că între 25—50 ani se întîlnește cancerul in situ, iar între 35—55 ani cancerul invaziv de endometru.

Apariția cancerului de endometru la vîrste tinere este studiat de R. S. Kempson și C. E. Pokorny (1968) care, într-un interval de 37 de ani au întîlnit 22 femei în vîrstă de 40 ani cu cancer de corp uterin. Revăzute, 7 dintre acestea au fost rediagnosticate cu hiperplazie de endometru, iar 15 au rămas cu diagnosticul de adenocarcinom.

În intervalul 1949—1974, în laboratorul de anatomie patologică al Spitalului nr. 2 din Iași au fost diagnosticate un număr de 720 de cazuri de cancer de col uterin și 124 de cancere de corp uterin raportul fiind de 5 : 1. Vîrsta medie a carcinomului de corp uterin din statistica noastră a fost în jur de 60 de ani, anul în care au fost diagnosticate cele mai multe cazuri a fost 1971, iar forma microscopică cea mai des întîlnită a fost adenocarcinomul cu toate aspectele sale. Pe lîngă acestea, au mai fost diagnosticate 9 adenoacantoame, un carcinom cu celule clare, 2 sarcoame stromale, 1 carcinosarcom și o tumoră mixtă mezodermală.

Factori favorizanți. În apariția carcinomului de endometru se poate vorbi de un număr de factori favorizanți cum sînt : factori constituționali, hormonali, factori de mediu social, rasă și ereditate.

Dintre *factorii constituționali*, trei sînt foarte discutați : obezitatea, hipertensiunea și diabetul.

Scanned with OKEN Scanner

Obezitatea este menționată pe statistici mari de numeroși autori. Ea este socotită ca element constituțional de însoțire a carcinomului de endometru. Palmer (1949) și col. semnalează această incidență în 75% din cazuri, Hertig și col. (1949) în 44%, Boutselis și col. (1963) în 64%, iar Dockerty (1951) are o statistică pe 32 paciente cu carcinom de corp uterin, toate sub 40 ani, din care 13 erau obeze. H. C. Frick și col. (1973), pe o serie de 348 cazuri de carcinom de endometru, notează că 49% erau obeze și 36% normale. M. Verhaege și col. (1969), pe 270 de observații, găsesc obezitate și hipertensiune la 1/3 din paciente.

Într-un alt studiu pe 525 cazuri, William Davis jr. (1964) notează obezitatea în 17,3%. C. T. Javert și col. (1963), dintr-o serie de 610 cazuri de carcinom de endometru diagnosticate între 1919—1960, găsește obezitatea la 145 dintre acestea (22,1%). După statistica lui Brandes (cit. Petit și col. — 1973), din 249 cazuri de carcinom de endometru, 151 erau obeze. Dibbelt semnalează 60% obeze din 326 cazuri, iar în statistica lui Wynder 1966, 30% din bolnave depășeau cu 9—22 kg greutatea normală. J. C. Petit (1973) comunică 192 cazuri de carcinom de corp din care 143 erau obeze. Din toate aceste date reise că obezitatea este asociată cancerului de corp uterin între 17—75%.

Hipertensiunea arterială ocupă de asemenea un loc important în bolile de însoțire ale carcinomului de endometru.

H. C. Frick și col. (1973), într-un studiu pe 348 cazuri de cancer de endometru, semnalează asocierea cu hipertensiunea și bolile cardiovasculare în 25%.

M. Verhaege și col. (1969) întîlnesc hipertensiunea în 1/3 din cele 270 observații de cancer de corp uterin. Dintre aceste bolnave, 22 aveau în antecedente infarct de miocard, 62 erau cu insuficiență respiratorie și 20% sufereau de insuficiență cardiorespiratorie severă.

William Davis jr. (1964), într-un studiu pe 525 cazuri de cancer de endometru, notează prezența bolii hipertonice în 35,6% și bolile cardiovasculare în 20,1%. O statistică mai recentă a lui Petit și col. (1973) găsește hipertensiunea la 98 paciente din 208 cancere de corp (47%), în timp ce la cancerele de col hipertensiunea se întîlnește la 15 din 81 de cazuri (18,4%) și la 11 din 81 cazuri martor (13,5%).

Diabetul. În ce privește incidența dintre cancerul de endometru și diabet, numeroși autori aglo-saxoni au semnalat aso-

Scanned with OKEN Scanner

cierea dintre aceste două boli, cum sînt: Moss W. T. (1947), Way (1954), Louw (1958), J. D. Garnet (1958).

Alţii, din contra, au demonstrat că această incidenţă nu este mai mare decît la restul populaţiei: Hertig (1949), Novak E. R. (1953), Rossi C. W. (1938), Schepply L. C. (1943), Speert H. (1947), Wander J. B. (1959).

Fred Benjamin şi S. L. Romnen (1964), într-o lucrare cu această temă, enumeră un şir impresionant de autori care prezintă statistici într-un sens sau altul. În aceeaşi idee redăm cîteva cifre care pledează pentru incidenţa dintre cancerul de corp şi diabet: Palmer semnalează diabetul în 16,7%, Garnet în 20%, Way în 14%, Wynder în 10% şi Boutselis în 17%.

În contradicţie cu aceştia, Spigelmann şi Marks (cit. Petit 1973 găsesc numai 1% diabetici pe studiul a 1.000.000 femei din populaţia generală. În 50% din cazurile controlate se găseşte însă, în afara diabetului confirmat, o curbă anormală de toleranţă la glucoză, indicînd o stare de prediabet. J. C. Petit şi col., pe 223 cazuri de cancer de endometru, găsesc 27 cazuri de diabet, deci 12,3%, în timp ce din 88 cazuri de cancer de col numai 3 au prezentat diabet (3,3%), iar dintr-un grup de 76 observaţii martor, numai 2 cazuri aveau diabet, adică 2,7%. În plus, ei au găsit în 37% din cancerele de endometru o perturbare a curbei de toleranţă la glucoză. În statistica lui W. Davis (1964) se arată, dimpotrivă, că din 525 cazuri de cancer de endometru, numai 5,3% au fost depistate ca diabetice. M. Verhaege şi col. (1969), pe 270 observaţii, găsesc diabetul în 8,5%.

H. C. Frick şi col. (1973) arată că în general, în diversele serii din literatură, diabetul a fost întîlnit în 5,3—41%.

Factorii hormonali. Estrogenii sînt incriminaţi în mod deosebit în apariţia cancerului de endometru. Deoarece simptomul major al bolii în perioada de menopauză este hemoragia uterină, iar în perioada reproductivă este menometroragia, simptomul a fost explicat drept o consecinţă a activităţii exagerate sau prelungite a estrogenilor. Majoritatea autorilor notează în cazurile de cancer de endometru o menopauză tardivă: Randall (1951) în 35% din cazuri, Bastieanse (1952) în 51%, Boutselis (1963) în 16,9%.

W. Davis (1964), pe 525 cazuri de cancer de endometru, găseşte hemoragiile vaginale prezente în 73%, menometroragiile în 18,3%, metroragiile în 2,3%. Incidenţa dintre menopauza tardivă, simptomatologia enunţată şi cancerul de endometru ple-

dează pentru o acțiune îndelungată a estrogenilor asupra mucoasei uterine. În susținerea acestei idei vin și datele lui Corscaden și Gusberg care situează apariția menopauzei la cazurile de cancer de endometru între 52—54 ani, cu 5 ani mai tîrziu decît la grupul martor.

Cu ajutorul examenului citologic vaginal au fost evidențiate fapte deosebit de interesante și anume: Struthers (1956) a observat că 80% din femeile la menopauză artificială sau naturală prezintă un frotiu foliculinic. Randall și col. (1957), la 55% din 1 500 femei la menopauză, au găsit efecte estrogenice în frotiul vaginal, iar la 15 ani după menopauză aceeași modificare a fost găsită la 43% dintre paciente.

Haam (1960), pe 465 observații în postmenopauză, notează la 85% un frotiu vaginal de tip proliferativ și numai la 15% un frotiu atrofic.

Masukawa (1960) notează prezența de frotiuri citohormonale cu aspect estrogenic la 90% din pacientele la menopauză între 1—10 ani. După 30 de ani de menopauză cifra scade la 77%.

Trebuie reținut faptul că citologia vaginală reflectă nu numai prezența estrogenilor, ci și sumarea și circulația hormonului.

Frotiul trebuie însă interpretat cu prudență, deoarece există o serie de factori care pot altera citologia, dînd rezultate fals pozitive. Aceștia sînt: infecțiile vaginale, trichomoniaza, administrarea de hormoni, locul de unde s-a recoltat secreția precum și administrarea de preparate de digitală.

Nu trebuie neglijată nici posibilitatea de determinare biochimică în sînge și urină a fracțiunilor estronă, estradiol și estriol.

Numeroase studii experimentale pledează pentru rolul favorizant al estrogenilor în declanșarea cancerului de endometru. Astfel, Green, prin producerea și menținerea unei hiperestrogenii relative la iepuroaică, a obținut în primul timp o toxemie gravidică, sterilitate în timpul 2 și cancer de endometru în final. Tot Green, după grefarea de tumori maligne pe iepuri sănătoși din aceeași sușă, a constatat că grefonul era reținut numai dacă iepurele era tratat cu estrogeni.

Griffiths și Taki au provocat apariția de cancer de endometru prin aplicarea de metilcolantren care a devenit cancerigen numai în asociere cu estrogenii, asocierea cu progesteronul neproducînd modificări la animalul de experiență. Merriaru și col. (1960) au obținut rezultate asemănătoare, tot după aplicații cu metilcolantren.

Scanned with OKEN Scanner

Alvizouri (1961) a obținut hiperplazie de endometru la iepuroaică prin administrare de ß-estradiol. Hiperplazia de endometru a regresat la încetarea aplicării hormonului. Dacă se dă în continuare ß-estradiol dar și 30 mg progesteron zilnic, hiperplazia de endometru nu se produce. În continuare, administrarea de ß-estradiol și cantități mici de progesteron dau o hiperplazie slabă, dar cu cît se crește cantitatea de progesteron, se inhibă dezvoltarea hiperplaziei de endometru.

Muller și Levy au observat apariția de cancer de endometru la femeile care au făcut tratamente prelungite cu estrogeni.

Bromberg, Liban și Laufer (1959) relatează cazul unei femei care, la 24 de ani după ovariectomie, la vîrsta de 42 ani, a fost diagnosticată cu cancer de endometru. Ea primise un lung tratament cu estrogeni și cu 4 ani înainte de manifestarea neoplazică era cunoscută ca purtătoare a unei hiperplazii de endometru.

Glick a semnalat existența unei relații între obezitate și stocaj de estrogeni în țesutul adipos și în consecință, instalarea unei hiperestrogenii. De aici se poate deduce relația dintre obezitate, hiperestrogenie și cancer de endometru.

Tot la obeze s-a mai semnalat o hiperfuncție suprarenaliană cu excreție crescută de 17 ceto- și 17 OH-corticosteroizi. Se poate intui în continuare că, în unele cazuri, hiperfuncția glandelor suprarenale la obeze conduce la o hiperestrogenie.

Hipercolesterolemia obezelor a fost de asemenea incriminată în apariția unei hiperestrogenii, cunoscut fiind faptul că la originea hormonilor steroizi se află colesterolul. O exemplificare în acest sens este faptul că în Japonia cancerul de endometru este puțin întîlnit și că tot aici colesterolul este scăzut datorită tipului particular de alimentație. Numeroși alți autori ca: Fremont Smith și col., Novak, Gusberg, Zoltan, Lajos, Váczy, Bársony etc (cit. László și Gaal — 1969) atribuie unui stimul estrogenic crescut sau unui stimul slab dar de lungă durată, un rol important în apariția cancerului de endometru. Zoltan (1965) crede că efectul cancerigen nu se datorește direct estrogenilor, ci că aceștia ar stimula alți factori cancerigeni necunoscuți. Hansknecht R. N. și Gusberg S. B. (1969), pe baza unui studiu biochimic a 34 femei la menopauză care prezentau cancer de endometru, au notat diferențe sensibile între activitatea cumulativă specifică a estronei și estriolului la acest grup în raport cu un grup de femei martor. Ei deduc că există un precursor chimic al estriolului altul decît estrona, care s-ar produce în mare cantitate la fe-

Scanned with OKEN Scanner

meile la menopauză suferind de cancer endometrial. De aici s-ar putea deduce că estriolul ar avea un rol protector asupra endometrului.

Analiza acțiunii altor hormoni cum ar fi 17-cetosteroizii, pregnandiolul (metabolit al progesteronului) sau FSH, nu manifestă o intervenție concludentă în apariția cancerului de endometru. Pregnandiolul a fost în general scăzut, 17-cetosteroizii nu prezintă cifre deosebite, iar FSH este de cele mai multe ori crescut, alteori scăzut, dar neconcludent. Analiza modificărilor tiroidiene în prezența cancerului de endometru a arătat unele dezordini fără a se putea trage o concluzie. J. C. Petit și col. (1973), într-un studiu pe 280 cazuri de cancer de endometru, a evidențiat 3 hipertiroidii clinice și biologice, 2 mixedeme și 6 gușe eutiroidiene. Explorîndu-se sistematic funcția tiroidiană, au fost depistate în 10% hiperfuncții moderate și în 15% hipofuncții moderate, toate datele fiind neconcludente.

Din cele relatate rezultă că endometrul ca receptor hormonal crește și se dezvoltă sub acțiunea estrogenilor, dar se diferențiază și își inhibă activitatea mitotică sub acțiunea progesteronului. Dezechilibrul celor doi factori, fie prin exces de estrogeni, fie prin insuficiență luteală, creează condiții pentru hiperplazia de endometru și în continuare pentru neoplazie.

S t e r i l i t a t e a, care într-un procent destul de ridicat se datorește unui complex de perturbări hormonale, a fost întîlnită adesea în istoricul carcinomului de endometru. Taylor și Becker (1947) o găsesc în 31,5% din 461 observații. Cosbie și col. (1954) notează sterilitatea în 35,9%, iar Boutselis (1963) în 30%. Hertig și col. (1949) afirmă că paritatea inhibă dezvoltarea carcinomului de endometru datorită modificărilor hormonale produse în cursul sarcinii și eliminării endometrului la delivrare.

Factorii de mediu social par să aibă o anumită importanță. Sînt autori care afirmă că femeile din clasele sociale mijlocii și ridicate prezintă această neoplazie mai frecvent decît cele din clasele sărace și că securitatea economică și consumul exagerat de alimente sînt elemente favorizante pentru apariția tumorii. Aceste date le reproducem numai cu titlul informativ.

În ce privește *factorul rasial*, tumora apare la toate rasele, dar în mai mică măsură la rasa neagră și la unele popoare de rasă galbenă, cum sînt japonezele. În S. U. A. boala pare să fie frecventă la femeile de naționalitate ebraică.

Scanned with OKEN Scanner

Factorul ereditar este de asemenea notat ca element predispozant în apariția cancerului de endometru. În 1912 Croon semnala o predispoziție familială a acestei neoplazii. La această afirmație s-au adăugat apoi datele aduse de Warthin în 1925. Hanser și Weller – 1936, Brobeck — 1949, Murphy — 1952, Buchlosi — 1956 etc. După Hertig și Sommers (1949), ereditatea poate fi stabilită în 12% din cazurile de cancer de endometru; Boutselis și col. (1963) dau cifra de 8,4%. În ultimii ani au fost publicate lucrări de ansamblu privind această problemă. Citățm în acest sens lucrările lui Baanders și von Halewijn (1964), Wynder (1966), Grégoire și Hustin (1969).

Din datele expuse pînă aici, date care reprezintă observații din practica oncologică zilnică, rezultă că nu este o exagerare în a considera apariția cancerului de endometru la un anumit tip de individ de o constituție anumită, constituție care reprezintă reflectarea unui bagaj endocrin și metabolic caracteristic. Acest bagaj ar putea fi denumit — așa cum a fost etichetat și de Speert — „sindrom al cancerului de corp uterin".

Rolul hiperplaziei de endometru în apariția cancerului de endometru.

Experiența cîștigată din practica medicală și concretizată în statistici mai reduse sau mai bogate remarcă de mult o legătură de continuitate între hiperplazia de endometru și cancerul de endometru.

În afara similitudinilor morfologice dintre o anumită formă de hiperplazie — „hiperplazia agravată" și adenocarcinomul de endometru, similitudine care este importantă dar nu concluzivă pentru legătura dintre cele două leziuni, faptele clinice aduc un argument hotărîtor în favoarea acestei legături. Numeroși autori au semnalat observația că purtătoarele de hiperplazie de endometru revin după ani de zile cu cancer de endometru, uneori cîmpurile de adenocarcinom fiind în continuarea celor de hiperplazie endometrială (Haranghy). Pe această temă s-a adunat un material faptic impresionant.

Hertig și Sommers (1949), pe un grup de 389 bolnave cu cancer de endometru, au urmărit 32 observații la care biopsia făcută cu 15 ani înainte nu arăta modificări de mucoasă. După doi ani, deci cu 13 ani înainte de neoplazie, bolnavele au prezentat o hiperplazie de endometru și hiperplazia a fost cu atît mai greu de diferențiat de o neoplazie cu cît a fost mai aproape

Scanned with OKEN Scanner

de timpul cînd a fost diagnosticat adenocarcinomul. Speert (1952) a urmărit 16 paciente cu adenocarcinom de endometru prin metoda chiuretajului bioptic. Dintre acestea, 3 au prezentat un endometru normal cu 9 și 11 ani înainte, dar 11 au avut leziuni hiperplazice complexe, atipice, simulînd adenocarcinomul de endometru. Te Linde, Jones și Galvin (1953) au raportat 8 observații care cu 3—34 ani înainte prezentaseră diverse modificări de endometru, din care în 3 cazuri fusese diagnosticată o hiperplazie chistică.

Aceiași autori, tot în 1953, comunică o altă serie de 14 observații în care pacientele au prezentat hiperplazie atipică, la care al doilea chiuretaj s-a făcut între 10 luni și 23 ani, cînd toate pacientele au fost diagnosticate cu cancer de endometru 9 din ele și cu invazia miometrului.

Gusberg și Kaplan (1963), pe o serie de 191 paciente cu hiperplazie adenomatoasă, au executat histerectomia la 90 dintre acestea. În 20% hiperplazia coexista cu adenocarcinomul de endometru, iar în 13% leziunile erau la limită. Gray și Barnes (1964), pe 109 paciente cu adenocarcinom de endometru, au descris următoarele leziuni în zonele de endometru fără caractere neoplazice: hiperplazia de endometru în 56 cazuri, hiperplazie atipică în 50, polip endometrial în 46, leziunile fiind prezente la un total de 72 paciente (66%). Beutler și col. cred că trecerea hiperplaziei spre malignitate este mai intensă dacă epiteliul glandular prezintă o anumită eozinofilie celulară, aspect discutat de noi la capitolul hiperplaziei de endometru.

Limburg găsește adenocarcinomul de endometru coexistînd cu hiperplazia în 87 din 363 cazuri de carcinom de corp uterin, Hovak și Yui (1936) în 24,3%—31%, iar Váczy (1960) în 29,4%, Dömötori, Pechnitz și Agoston găsesc hiperplazia în 46,9% din 196 adenocarcinoame de endometru. Schröder și mai recent Kruschwitz dau cifre asemănătoare.

Campbell și Barter (1961) examinează 128 cazuri de hiperplazie de endometru pe care le divid în 3 grupe, după grad, gradarea făcîndu-se după numărul de atipii. Ei stabilesc că adenocarcinomul de endometru a fost prezent în 15% în primul grup și în 45% în al treilea.

Hall (1957) a examinat 10.000 endometre într-un interval mare de timp și a precizat evoluția foarte lentă a adenocarcinomului de endometru, dar și posibilitatea de depistare a acestuia prin chiuretaje repetate.

Scanned with OKEN Scanner

Hertig și Gore (1963) sînt de acord asupra semnificației de leziune precanceroasă a hiperplaziei de endometru. Dealtfel, primul care i-a atribuit această semnificație a fost R. Meyer, punct de vedere acceptat apoi și de Hertig, Speert, Te Linde, Novak etc.

Gusberg S. B. și Kaplan A. L. (1963), după un studiu al observațiilor în decurs de șase ani, ajung la concluzia că există mai multe forme de hiperplazie de endometru, de la hiperplazia minoră pînă la forma atipică. El recunoaște că sub influența estrogenilor se face trecerea de la hiperplazie la atipie, dar nu poate preciza cine face această trecere.

R. W. Te Linde, H. W. Jones și G. A. Galvin (1953), pe un număr mare de cazuri, stabilesc 3 grupe de posibilități : un grup de femei cu carcinom diagnosticate anterior cu hiperplazie atipică, un altul la care carcinomul a precedat hiperplazia atipică și un al treilea la care carcinomul a fost precedat de o hiperplazie cu endometru proliferativ sau secretor cu 3—4 ani înainte de diagnosticul de malignitate.

Așa cum s-a mai arătat, în literatura modernă se înclină tot mai mult pentru ideea că hiperplazia de endometru precede cancerul și este structura pe care acesta apare.

„Coexistența" celor două leziuni, una premalignă și alta malignă, ambele dezvoltate în aceeași fază de viață și ambele existînd în prezența aceluiași factor hormonal în exces, factorul estrogenic, permit supoziția de cauzalitate a acestui factor.

În concluzie, dacă estrogenii sînt la baza dezvoltării celor două leziuni, care este **originea acestor hormoni în postmenopauză?**

O v a r u l este sursa principală de strogeni în această perioadă în care activitatea sa hormonală ar trebui să fie mult diminuată. Există trei modificări principale ovariene asociate cu carcinomul de endometru :

1. hiperplazia corticală stromală ovariană ;
2. prezența celulelor de tip Leydig (din hil) ;
3. boala polichistică ovariană.

Hiperplazia corticală stromală ovariană a fost semnalată de Smith încă din 1941, ca modificare prezentă în 87% din femeile în postmenopauză cu cancer de endometru. Cifre asemănătoare le găsim la, Woll, Hertig, Smith și Johnson (84%), Novak și Mohler (85,7%) (cit. M. Mosinger și col. — 1961).

Scanned with OKEN Scanner

Macroscopic ovarul apare mărit, nodular, cu proeminențe inegal distribuite. Organul este alb sau brun dacă prezintă chisturi hemoragice, sau galben strălucitor dacă există mici chisturi funcționale. Pe suprafața de secțiune se constată lărgirea corticalei în detrimentul medularei.

La examenul microscopic se observă o demarcație netă între corticală și medulară. În corticală nu se mai găsesc foliculi de Graaf, iar sub epiteliul germinativ de acoperire există uneori o bandă conjunctivă puțin celularizată. Sub această bandă se găsește stroma endocrină dispusă în mase circulare sau în fascicule în zig-zag, densă, foarte celularizată, cu celule mari, active, cu nuclei mari hipercromatici care ocupă cea mai mare parte a suprafeței de secțiune, contrastînd net cu stroma conjunctivă inactivă din medulară. La colorația cu hematoxilină-eozină stroma ovariană hiperplazică se colorează în albastru-violet, în timp ce stroma conjunctivă inactivă în roz-trandafiriu. Stroma hiperplazică oferă histologului imaginea unei celule cu intensă activitate.

Încercînd să dea o interpretare acestor aspecte, Smith afirmă că modificările din stroma corticală ovariană sînt efectul stimulării gonadotrofice. Această afirmație este susținută de observații clinice ca:

— administrarea de extracte de gonadotrofină au indus în ovarul de femeie creșterea celulelor stromale ;

— ovarele extirpate pentru diverse motive în cursul sarcinii au prezentat o hiperplazie stromală probabil sub influența gonadotrofinelor circulante ;

— examenul hipofizei la femei în postmenopauză care prezentaseră hiperplazia stromei ovariene au arătat prezența în număr mare a celulelor amfofile hipertrofice (Burt).

Fără a insista prea mult în această problemă, deoarece ea ne interesează numai în măsura în care hiperplazia stromei ovariene este sursa de estrogeni care induc cancerul de endometru, nu putem trece peste faptul că o serie de tumori endocrine de ovar „coincid" cu prezența unui carcinom de endometru. Este cazul special al tumorii tecale (tecom) și al tumorii de granuloasă (foliculom), producătoare de estrogeni în exces. Una din teoriile din ultimii ani susțin că aceste tumori derivă din celula stromală ovariană, celulă multipotentă, fapt pentru care majoritatea tumorilor cu rol endocrin sînt denumite mezenchimoame.

Este logic a susține că dacă tumorile endocrine (funcționale) feminizante secretă estrogeni, celula stromală din care au pro-

Scanned with OKEN Scanner

venit să aibă aceeași calitate de producere a hormonilor estrogeni. Se poate adăuga și faptul că aceste tumori se însoțesc uneori de hiperplazia endometrului.

Multe date din literatură semnalează concomitența tumorilor de teacă și granuloasă cu hiperplazia de endometru sau carcinomul de endometru. Concomitența cu carcinomul de endometru este variabilă după diverșii autori: 3% pentru Emge, 3,3% pentru Falls, Ragins și Glodenberg, 3,4% pentru Gylling, 5,8% dentru Duckett, Davis și Fetter, 6% pentru Ingram și Novak, 11% pentru Szathmary, 12,5% pentru Wolfe și Meigs, 12,9% pentru Hogdson, Dockerty și Mussey, 13% pentru Banner și Dockerty, 16,6% pentru Henderson, 17,2% pentru Dockerty și Mussey în altă statistică, 18,6% pentru Biggert și Macoffer, 23,2% pentru Greene (cit. M. Mosinger și col. — 1961).

Din alte statistici, Diddle (1952) pe 1 189 cazuri de mezenchimoame feminizante de ovar găsește 73 cancere de endometru, Mansel și Hertig (1955) pe 80 cazuri de tumori endocrine de ovar notează în 24% prezența carcinomului de endometru, pentru Kottmeier raportul este de 16%, iar pentru Husslein, Ingram și Novak (1950, 1951) de 12%.

Hiperplazia stromală corticală ovariană a fost semnalată și în alte leziuni neoplazice și anume în 72—83% în cancerul de sîn față de 37% într-un grup de control. Dealtfel este cunoscut faptul că supraviețuirea în cancerul de sîn sau cancerul genital este mai mare dacă subiectul este castrat.

Incidența cea mai mare a hiperplaziei stromale ovariene în cazul cancerului de endometru este între 60—70 ani, iar cea mai mică în jur de 50 ani. Marcus a stabilit pe un grup de 200 observații că 80% din pacientele cu hiperplazie stromală erau în postmenopauză.

Se poate ridica întrebarea care este explicația apariției cancerului de endometru la femeile castrate chirurgical sau prin iradiații ?

În această situație este posibil ca actul chirurgical să fi fost incomplet iar țesutul ovarian restant să funcționeze normal. Este încă posibil ca actul chirurgical să fi fost complet, dar țesuturi accesorii ovariene să fie prezente și funcționale. Mai pot exista încă următoarele explicații: cantitatea de iradiații a fost insuficientă; iradiațiile au modificat țesuturile de așa manieră încît ovarul a devenit o sursă de hormoni atipici

Scanned with OKEN Scanner

care stimulează normal endometrul; iradiațiile ca și chirurgia au fost corecte, dar sursa de estrogeni este suprarenala; iradiațiile ca și chirurgia au fost corecte, dar cancerul de endometru era apărut înaintea castrării și a continuat să se dezvolte autonom.

Observațiile de cancer de endometru apărut la femei castrate sînt rare, dar există. Printre alții, acestea au fost semnalate de Herrell (1939), Smith (1944), Cianfani (8 din 130 de femei castrate, la 5—30 ani după castrare) (cit. M. Mosinger și col. — 1961).

O altă sursă de estrogeni la menopauză este constituită din prezența **celulelor din hilul ovarului.** Unele lucrări afirmă prezența unor relații între celulele hilului și cancerul de endometru, dar foarte puține discută relația dintre acestea și hiperplazia de endometru.

Celulele hilului semnalate de Bacura în 1907 ca „celule cromafine" au fost amplu descrise de Berger în 1922—1924, care le aseamănă cu celulele Leydig și le numește „celule simpaticotrope, feocrome sau glandulare interstițiale". Ele au căpătat denumirea și de celule Berger. Celulele hilului pot fi găsite în ovarul de nou născut și în 80% din ovarele adultului. Ele sînt adesea în contact cu hilul ovarului. Celulele hilului au aspect poliedric, sînt mari, cu nucleu bazofil, uneori excentric, relativ voluminos. Citoplasma celulei este abundentă, acidofilă, cu granulații galben-brune și cîteodată vacuolată. În celulă există uneori cristaloizi Reinke.

Celulele care au acești cristaloizi sînt identice cu celulele Leydig testiculare. Alte celule nu posedă cristali în citoplasmă. Celulele hilului mai conțin uneori picături sudanofile. Dispoziția acestor celule de tip Leydig este în cuiburi sau fascicule, în vecinătatea nervilor și a vaselor din hil, la joncțiunea medulo-hilară, în stroma ovariană vecină hilului și foarte rar lîngă ligamentul mezo-ovarian. În 1949 Sternberg a descris cîteva cazuri de masculinizare la femei adulte, în ovarul cărora s-a observat o hiperplazie a celulelor hilului. Dată fiind identitatea cu celulele Leydig, modificările androgenice în prezența hiperplaziei sau tumorilor acestor celule au fost ușor acceptate și au apărut numeroase lucrări în acest sens. În alte lucrări însă, celulele hilului au fost asimilate cu celulele tecale ovariene și deci li s-au atribuit efecte feminizante. Mai mult, Shippel a demonstrat un potențial androgenic pentru celulele tecale și au fost raportate cazuri de tecoame ovariene însoțite de virilizare. Cele de mai sus pot fi completate

Scanned with OKEN Scanner

și cu un alt aspect și anume faptul că tumorile testiculare cu celule Leydig pot fi întovărășite de efecte clinice estrogenice, în special de ginecomastie.

Aceste efecte contradictorii se pot explica fie printr-o multipotență endocrină a celulelor Leydig testiculare sau ovariene cu manifestări de masculinizare sau feminizare la solicitări necunoscute, fie printr-o unipotență de bază la care se adaugă factori steroizi convertibili.

Au fost semnalate și observații cu prezența de celule din hil în cazuri de carcinom de endometru și cancer endocervical. Primele de acest fel au fost observațiile lui Shaw și Dastur (1949), după care această asociere a fost prezentă în 12—82% din cazuri. După alți autori, între cancerul de endometru și celulele de tip Leydig nu ar exista nici o relație.

C. Marcus (1963), studiind 100 cazuri de cancer de endometru și 100 dintr-un grup de control, nu găsește o diferență semnificativă a incidenței cu celulele hilului. Ames și col. (1963) găsește prezența de celule ale hilului în cazurile de cancer de endometru în ovarele iradiate prechirurgical în procentaje diferite în două grupe cercetate ; în unul în 23% iar în altul în 43%. Ei cred că iradiațiile ar incita hiperplazia acestor celule.

Novak și Mattingly, într-o lucrare mai recentă, semnalează prezența concomitentă a hiperplaziei de endometru și a celulelor hilului ovarian.

Boivin și Richart (1965) au raportat 33 cazuri de tumori cu celule Berger, dar numai 4 dintre acestea se însoțeau de hiperplazie de endometru, iar numai unul era asociat cu un cancer de endometru. S-a mai remarcat faptul că aceste celule sînt mai proeminente în cursul sarcinii, de unde se poate deduce influența stimulatorie a gonadotrofinelor hipofizare asupra acestor celule. În literatura cercetată nu am găsit nici o informație asupra relațiilor eventuale dintre celulele hilului ovarian și statusul menopauzal, paritate sau hiperplazia stromală de ovar.

Boala polichistică ovariană. În 1935 Stein și Leventhal au descris sindromul care le poartă numele și care se caracterizează prin : menstre neregulate, sterilitate, hirsutism, subdezvoltarea sînilor și obezitate. Aceste modificări sînt concomitente cu hiperplazia stromală corticală ovariană și uneori cu cancerul de endometru. Din punct de vedere morfologic, ambele ovare sînt mult mărite, conțin foarte numeroase chisturi foliculare mici, cortical ovariană este îngroșată, netedă iar secțiunea microscopică evidențiază hiperplazia celulelor tecale. Corpii albicans sînt absenți.

Scanned with OKEN Scanner

Redăm cîteva date culese din literatură cu privire la relația dintre acest sindrom și carcinomul de endometru.

Jackson și Dockerty (1951) raportează 44 cazuri de sindrom Stein-Leventhal, dintre care 17 au fost însoțite de un cancer de endometru. Kaufmann și col. (1959) au studiat endometrul preși postoperator la 17 cazuri de sindrom Stein-Leventhal și au constatat că în stadiul preoperator 4 observații au avut hiperplazie chistică de endometru, 3 hiperplazie adenomatoasă și 3 hiperplazie atipică. Din primele două grupe, 6 cazuri nu au mai prezentat hiperplazie de endometru postoperator. Din cele 3 cazuri cu hiperplazie atipică, 2 au revenit la normal. Al 3-lea caz a revenit postoperator la normal, apoi a prezentat din nou hiperplazie de endometru. Alte studii au arătat prezența acestei modificări endometriale în 50% și 64% la pacientele cu sindrom Stein-Leventhal. Sommers și Wadman (1956) cred că modificările întîlnite în acest sindrom s-ar datora unei hipersecreții hipofizare, întrucît la 7 din pacientele lor au constatat prezența de celule hipofizare bazofile grupate nodular într-un număr deosebit de mare.

Bazele hormonale în acest sindrom nu sînt prea clare. Analiza steroizilor în lichidul chistic a arătat prezența de androstenedion și nu o cantitate detectabilă de estradiol 17-ß- sau estronă, așa cum s-ar fi așteptat. Mai recent, Mahjan, Shah și Eik-Nes (1963) au raportat urme de estronă într-un chist. Shearman și Cox (1965) au găsit estrogeni urinari la 7 paciente cu sindrom Stein-Leventhal. Alți autori cred că asocierea dintre cancerul de endometru și ovarul polichistic s-ar datora producerii de estrogeni în exces prin hiperplazia celulelor tecale ovariene. În ceea ce privește LH-ul, Shearman și Woolf semnalează creșterea cantității de LH în 100% din cancerele de endometru. Același lucru a fost observat și de Henriksen (1950) pe un grup de 20 cancere de endometru. Yahia și col. (1964) observă variația LH-ului atît la femeile normale cît și la cele cu cancer de endometru. Alte date arată că pacientele cu sindrom Stein-Leventhal au LH-ul crescut dar nu în măsura în care se găsește în cancerul de endometru. Se poate afirma că ovarul polichistic din sindromul Stein-Leventhal poate fi stimulat în secreția de estrogeni de alte glande endocrine cum este hipofiza, stimul care la rîndul său poate determina hiperplazia de endometru sau cancerul de endometru. În concluzie, în legătură cu rolul ovarului în

Scanned with OKEN Scanner

producerea de estrogeni în postmenopauză și inducerea hiperplaziei sau cancerului de endometru se pot reține următoarele:

— hiperplazia de endometru poate exista încă din perioada de fertilitate printr-o hiperactivitate ovariană. Ea se poate transforma cu timpul în cancer de endometru la femeile cu activitate secretorie hormonală ovariană păstrată sau cu surse extraovariene de estrogeni;

— ovarul poate fi sediul unor condiții patologice (tumori) propice pentru hipersecreția estrogenică și deci favorizantă pentru dezvoltarea cancerului de endometru;

— ovarul poate fi anatomic și funcțional normal, dar poate secreta estrogeni anormal metabolizați care vor avea apoi rol carcinogenetic asupra endometrului;

— situația inversă poate exista de asemenea: endometrul poate răspunde cu un metabolism anormal și crescut la estrogeni ovarieni normali sau

— endometrul poate prezenta un substrat genetic cu predispoziție pentru neoplazie care să activeze estrogenii secretați de ovar.

Se conturează tot mai mult cunoștințele și asupra altor surse de estrogeni și anume: *hipofiza* prin hormonul stimulator folicular pare să acționeze atît asupra glandelor suprarenale producătoare de estrogeni cît și prin modificarea metabolismului subiectului cu pregătirea sa către obezitate. Dar dozările de FSH nu sînt totuși prea concludente.

Suprarenala este a doua glandă cu secreție internă — sursă de estrogeni. Grégoire și Hustin (cit. J. C. Petit — 1973) au demonstrat o cădere netă a cantității de estrogeni urinari după proba frenajului la femeile cu cancer de endometru.

Dallenbach-Hellweg, în volumul *Endometrium* publicat în 1969, prezintă o schemă foarte sugestivă în legătură cu dezvoltarea cancerului de endometru din prestadiile sale sub influența estrogenilor. (Schema anexă vezi pag. 157).

În afara acestor factori considerați „favorizanți", în literatura de specialitate se vorbește tot mai insistent despre un alt element cu rol carcinogenetic pentru endometru și anume despre rolul iradierilor pelvine pentru apariția carcinomului scvamos de col uterin.

Fehr P. E. și Prem K. A. (1974), cu ocazia prezentării a 8 cazuri de neoplazie de corp uterin apărut într-un interval de 5—18 ani după terapia cu iradiere pentru carcinom cu celule scvamoase de col uterin, trec în revistă încă un număr de obser-

Scanned with OKEN Scanner

vații asemănătoare adunate din literatură. Astfel, în 1944, Corscaden și col. prezintă 9 cazuri de tumori maligne de corp uterin selectate dintr-o serie de 1 100 femei cu menopauză artificială indusă prin variate dozaje de raze X și radium. În 1949, Speert și Peightal au adunat 124 observații din literatură la care au adăugat 21 observații personale în evoluția cărora se sugerează posibilitatea efectului carcinogenetic al radiațiilor asupra corpului uterin. În 1939, Jacox și col. raportează cazul unei femei care, la 16 ani după radiumterapie pentru carcinom scvamos de col uterin, a prezentat un carcinosarcom de corp. În 1955, Zuspan prezintă un caz de adenocarcinom de endometru apărut după 14 ani de la un tratament cu radium intracavitar pentru un carcinom scvamos de col uterin.

Serviciul de oncologie ginecologică al Universității din Minnesota (S. U. A.) a reluat o serie de 2 294 paciente tratate cu iradiere pentru carcinom cu celule scvamoase de col uterin între 1939 și 1966 (excluzînd toate cazurile de adenocarcinom de col). La 12 dintre aceste 2 294 paciente a fost găsită o neoplazie de corp uterin.

Thomas și col. (1969), pe baza informațiilor din literatură, conchid că neoplaziile de corp apărute după iradieri pelvine pentru carcinom scvamos de col uterin, la intervale de timp relativ mari de la iradiere, au în special următoarele aspecte microscopice: adenocarcinom de endometru, carcinosarcom și tumoră mixtă mezodermală. Aceiași autori raportează 11 cazuri personale.

Simptomele carcinomului de endometru. Cancerul de endometru se asociază destul de frecvent cu o deviere endocrină (obezitate, diabet, sterilitate, hirsutism).

În tratatele clasice mai vechi, problema diagnosticului clinic al cancerului de endometru era destul de simplă, ea rezumîndu-se la prezența unei metroragii apărută la menopauză. În prezent aspectul este mai complex, deoarece neoplazia endometrului nu apare numai la menopauză ci și în perioada premenopauzală, cînd se confundă cu simptomatologia acesteia, sau în perioada de activitate genitală. În ultimul caz ea poate fi asociată sau nu cu alte leziuni cum sînt polipul sau fibromul, sîngerarea fiind atribuită cel mai frecvent acestora.

Simptomatologia în cancerul de endometru apare de obicei tîrziu și este mai redusă, comparativ cu cea de col uterin.

Hemoragia este în mod obișnuit primul simptom. În postmenopauză el este întîlnit la 73% din cazuri și se datorește zo-

nelor de necroză hemoragică provocate de proliferarea tumorală. Hemoragia poate fi spontană sau provocată, redusă sau profuză, mai rar ca un debaclu sanguin. Brown (1964) notează că sîngerarea excesivă se întîlnește în 39% din cazuri.

Unii autori consideră că în prezența unei metroragii apărută în postmenopauză, în 9 din 10 cazuri ea se datorește unui carcinom de endometru.

Béclère (1966) afirmă că numai una din două metroragii se datorește unui cancer de endometru, restul fiind provocate de polipi, fibroame, tumori ovariene secretante sau inflamații. După datele lui Miller (1960), sîngerarea apărută la mulți ani după menopauză este suspectă de cancer de endometru în 42,6% din cazuri. Cantitatea și lipsa de cedare la repaus sau la o medicație hemostatică face dubioasă orice metroragie, indiferent de perioada în care apare.

Leucoreea se întîlnește în 19,1% din cazuri. Ea poate apare cu multe luni înaintea sîngerării și este produsă de o secreție exagerată a glandelor tumorale, înaintea apariției necrozei hemoragice. Schröder consideră că secrețiile uterine sînt mai puțin tipice decît metroragia. Aspectul pe care îl îmbracă uneori, de secreție brună „în zeamă de carne", poate avea o semnificație oncologică. Aspectul de secreție sanguino-purulentă, mirositoare, apare mai tîrziu, după ce cavitatea uterină a fost populată de germenii microbieni.

Durerea este un simptom care apare mai tîrziu, după ce tumora a invadat peritoneul visceral. Se descrie o durere caracteristică pentru cancerul de endometru și anume se afirmă că ea apare la aceeași oră, este de intensitate paroxistică, iradiază, în lombe sau coapse și cedează treptat, după mai multe ore. Alteori durerile sînt lancinante, colicative, în special în cazurile de stenoză a colului, cînd se asociază cu piometrie. În unele din aceste cazuri se adaugă o simptomatologie generală cu subfebrilitate sau hipertermie, anemie, tenesme rectale și vezicale.

Examenul local bimanual evidențiază în majoritatea cazurilor un uter mărit de volum. Dimensiunile uterului trebuie raportate întotdeauna la vîrsta pacientei. Astfel, un uter de dimensiuni normale la o femeie după mulți ani de menopauză trebuie să atragă atenția, deși neoplazia se poate dezvolta uneori și pe un uter atrofic. Mărirea de volum a uterului în cazurile de cancer de endometru este moderată și cu un caracter de uniformitate. Organul este neregulat în cazurile în care sînt pre-

Scanned with OKEN Scanner

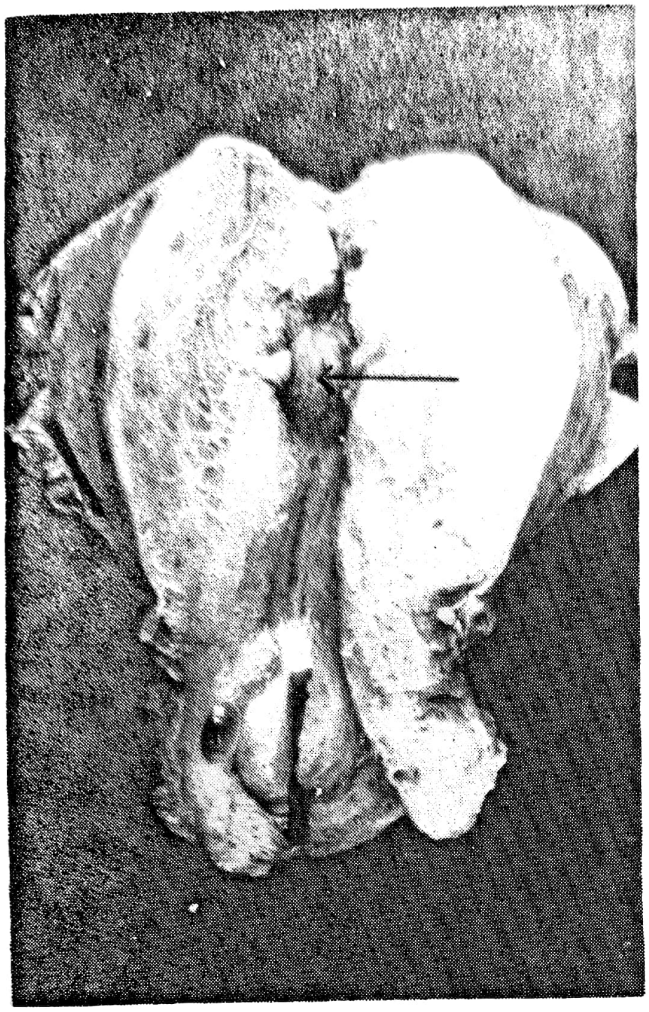


Fig. 35

Fig. 36

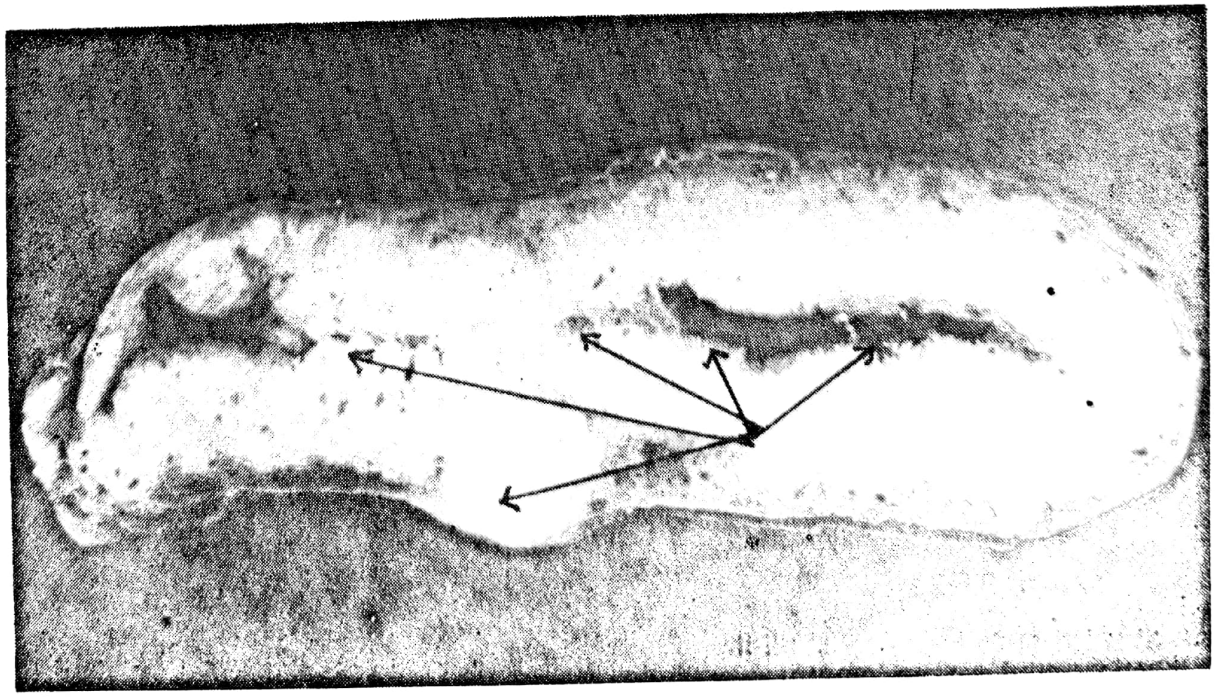


Fig. 37

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 38

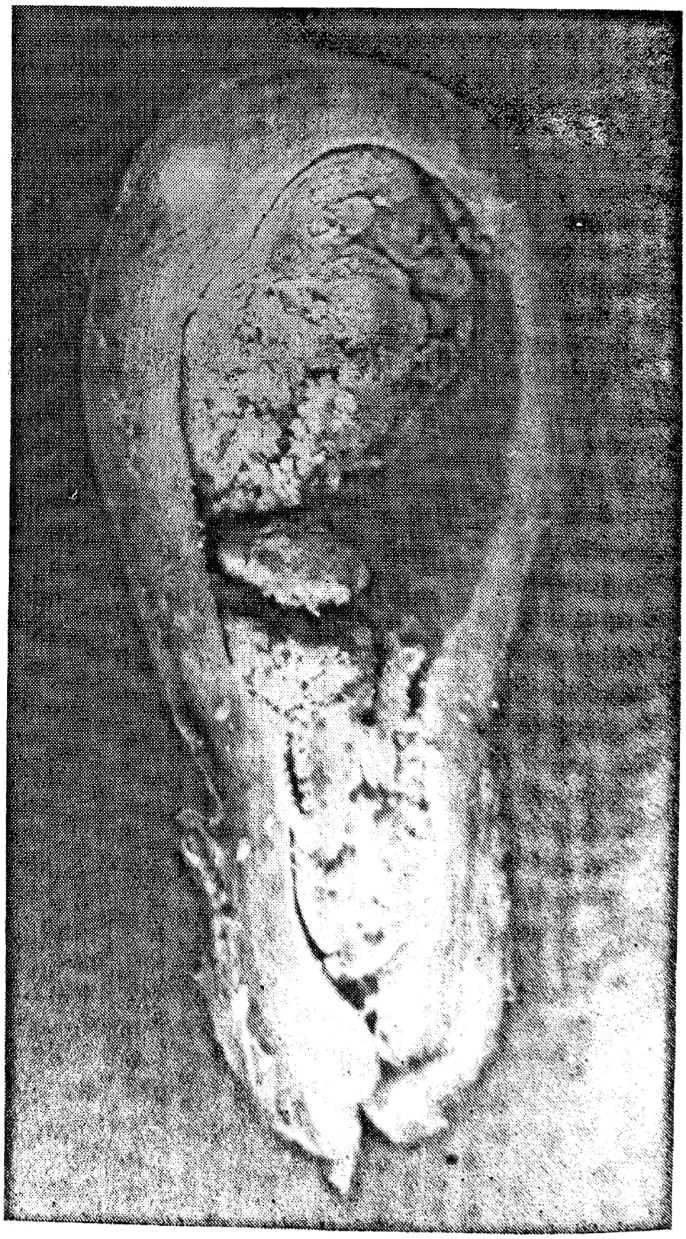


Fig. 39

Fig. 35–39

Diverse aspecte macroscopice stadiale ale carcinomului de endometru.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 40

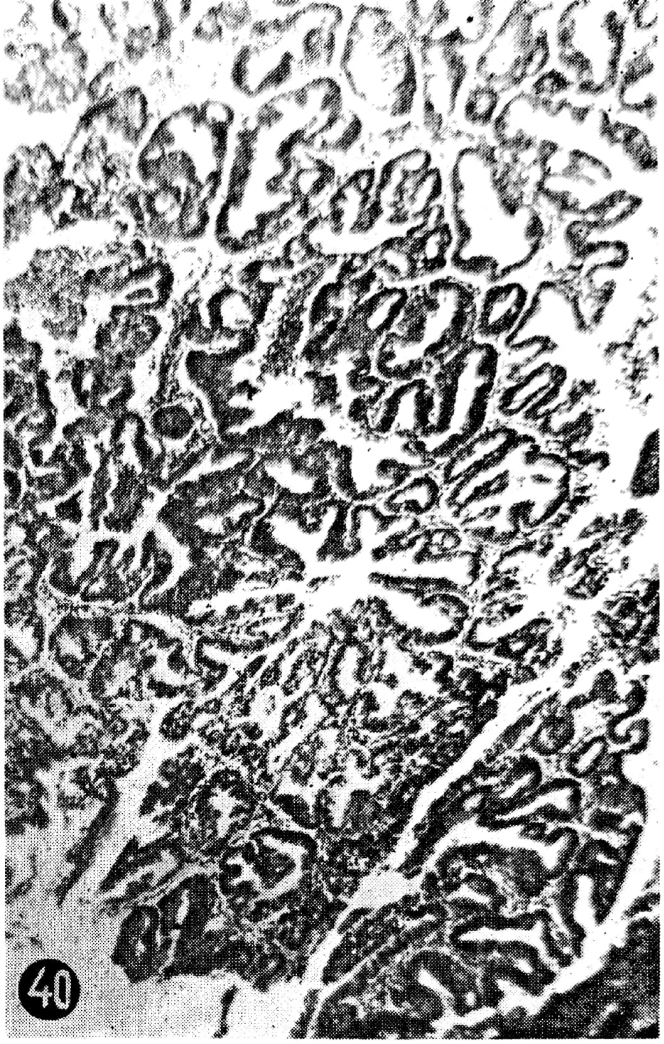
oc. 5 X, ob. 3, col. H.E.
Adenocarcinom bine diferențiat de endometru

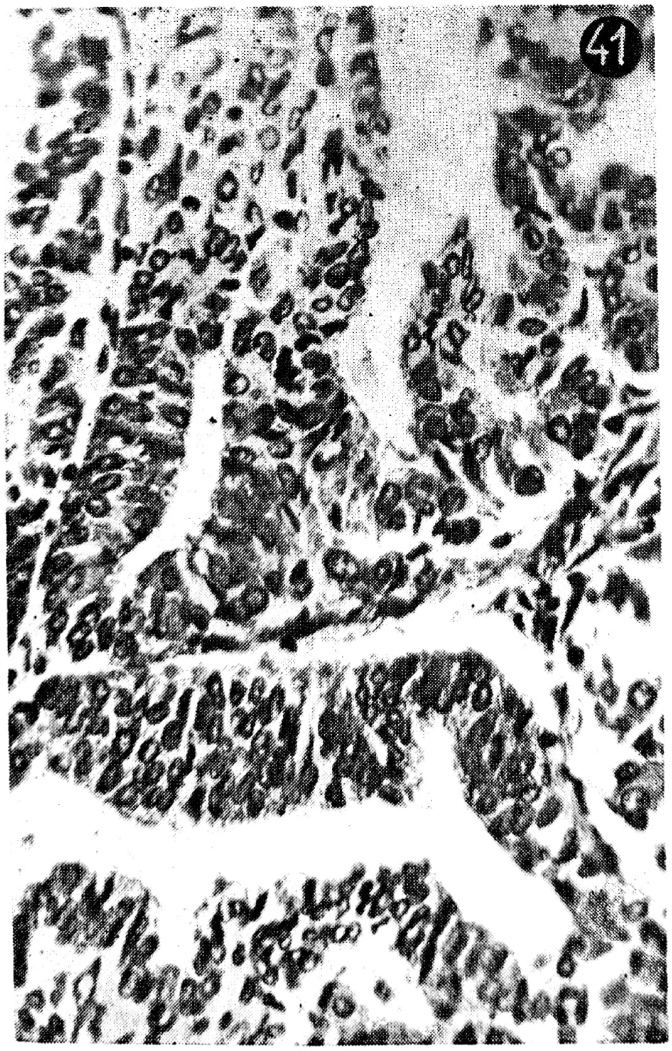
Fig. 41

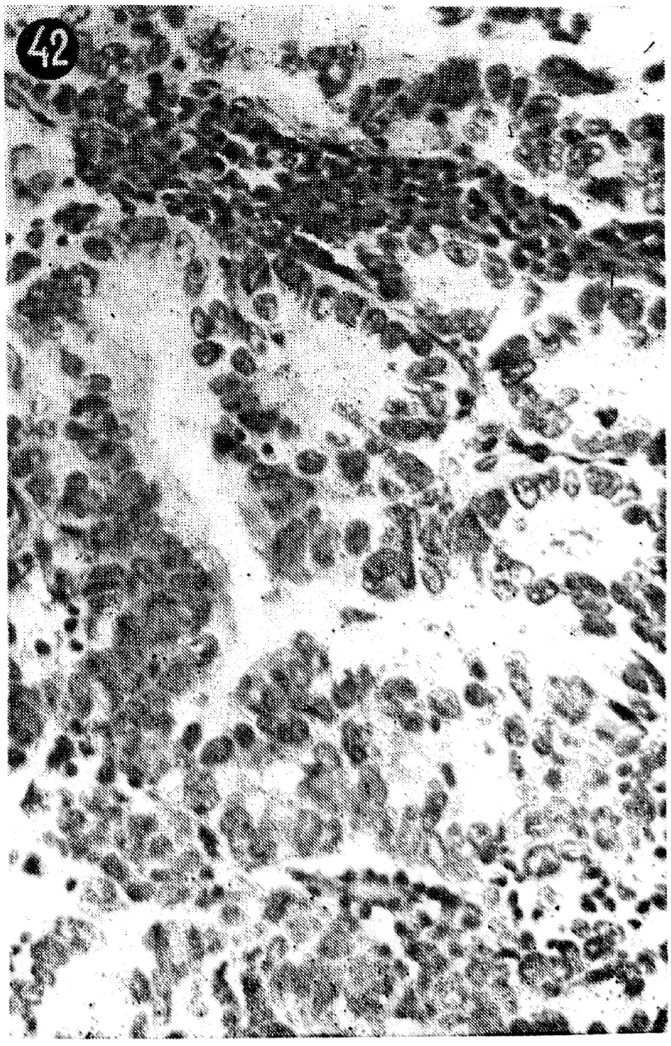
oc. 5 X, ob. 7, col. H.E.
Adenocarcinom bine diferențiat de endometru

Fig. 42

oc. 5 X, ob. 7, col. H.E.
Adenocarcinom slab diferențiat de endometru







Scanned with OKEN Scanner

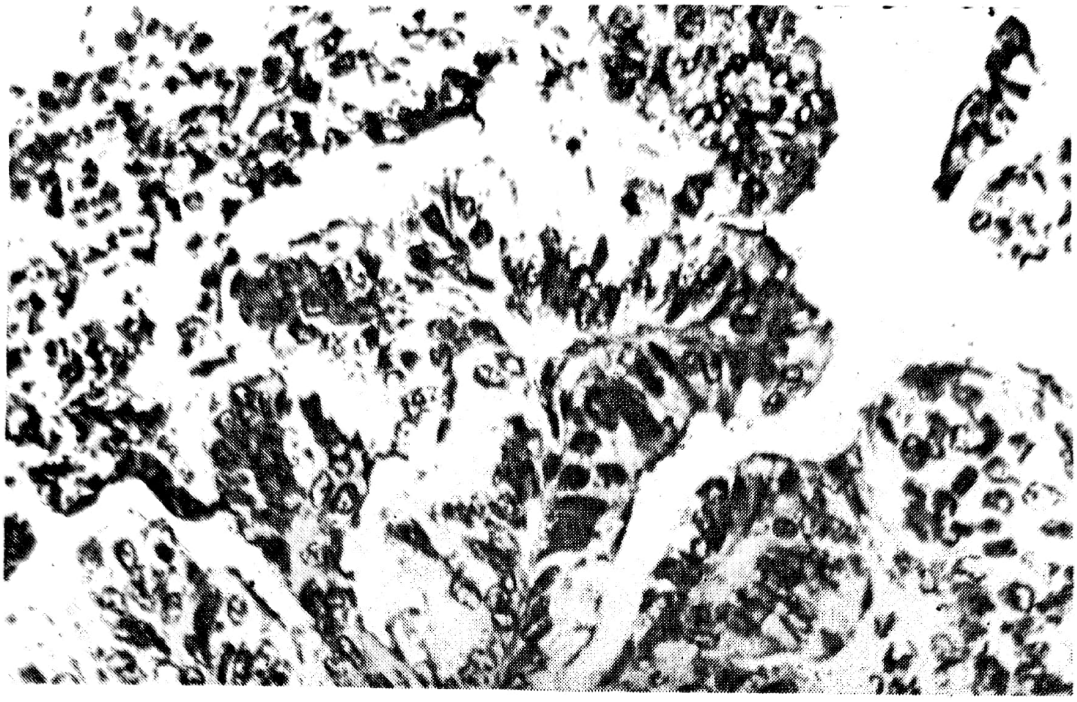


Fig. 43

oc. 5 X, ob. 7 col. H.E.
Adenocarcinom slab diferențiat și papilar de endometru

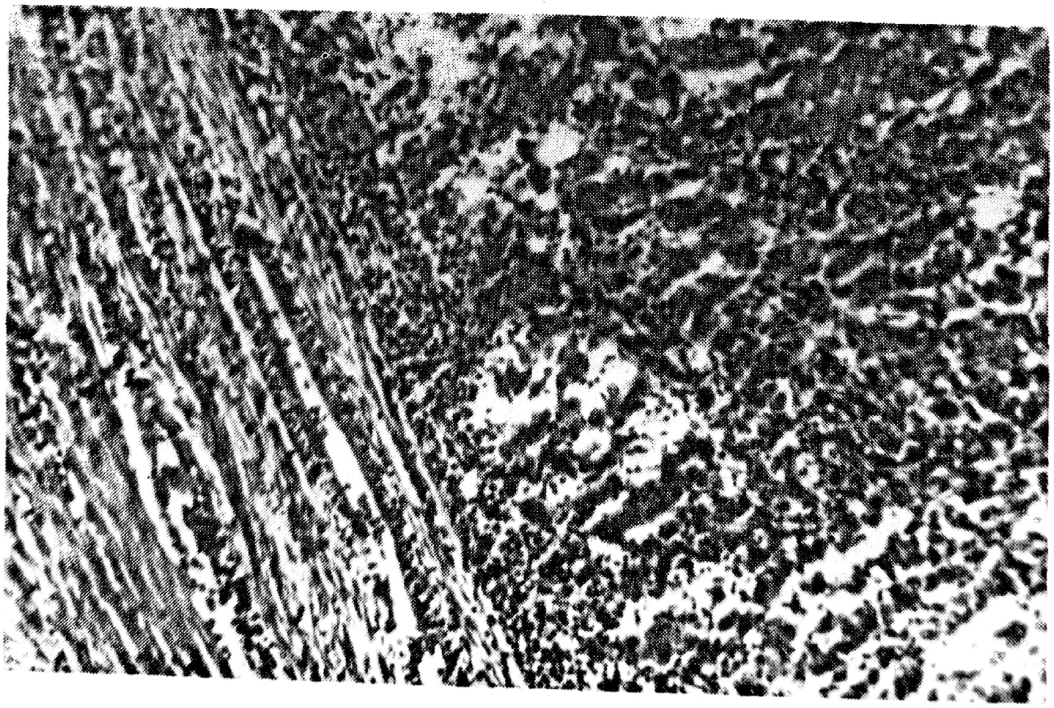


Fig. 44

oc. 5 X, ob. 3, col. H.E.
Adenocarcinom nediferențiat de endometru

Scanned with OKEN Scanner

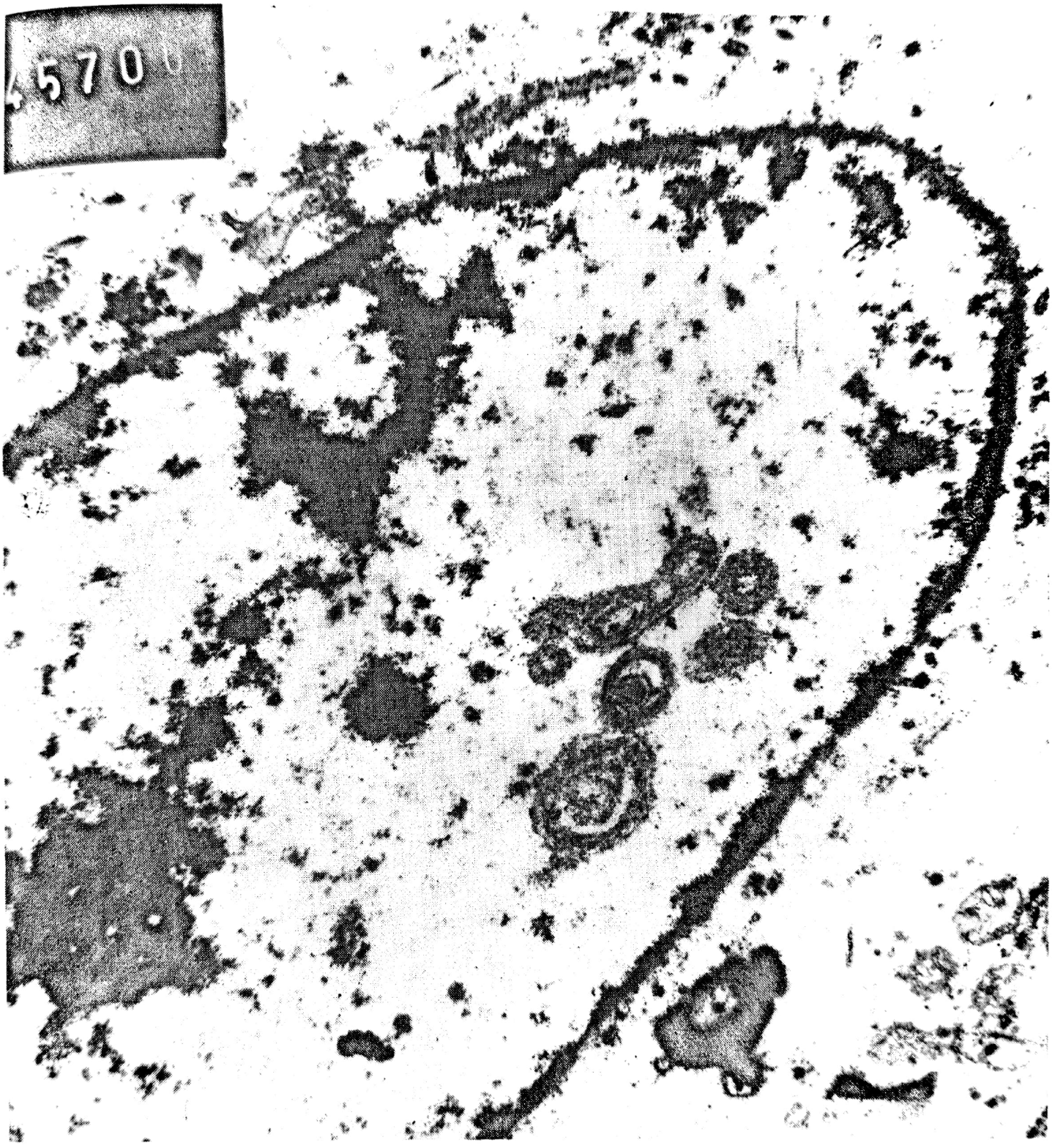


Fig. 45

Corpusculi intranucleari în adenocarcinomul de endometru (microscopie electronică, colecția Maria Zaharia)

Scanned with OKEN Scanner

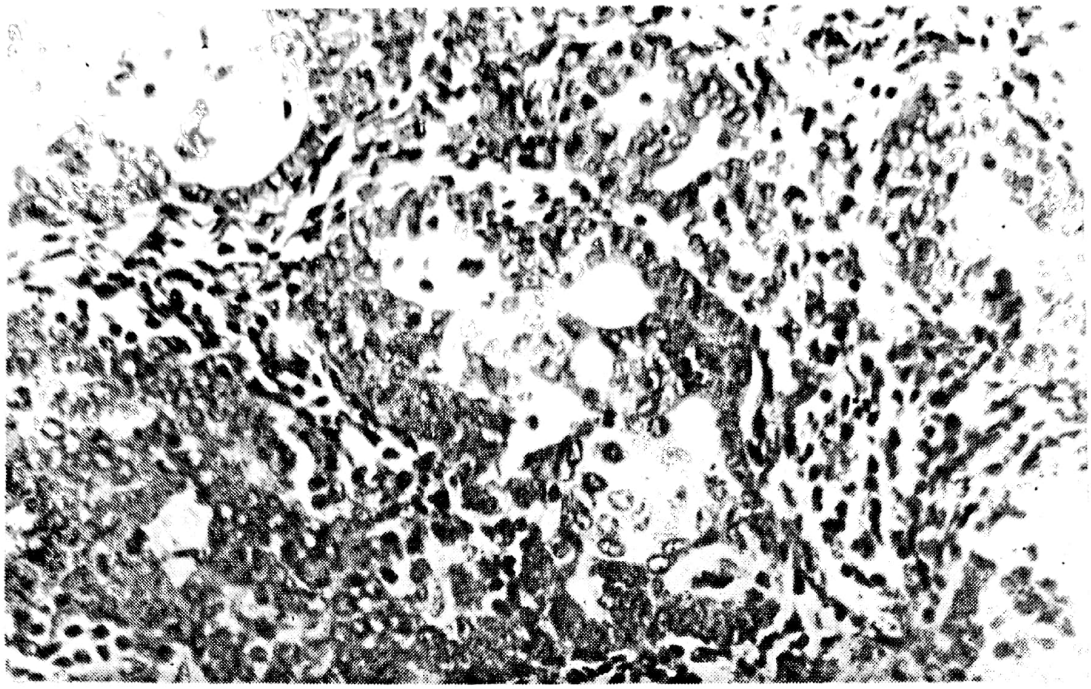


Fig. 46

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Adenoacantom de endometru

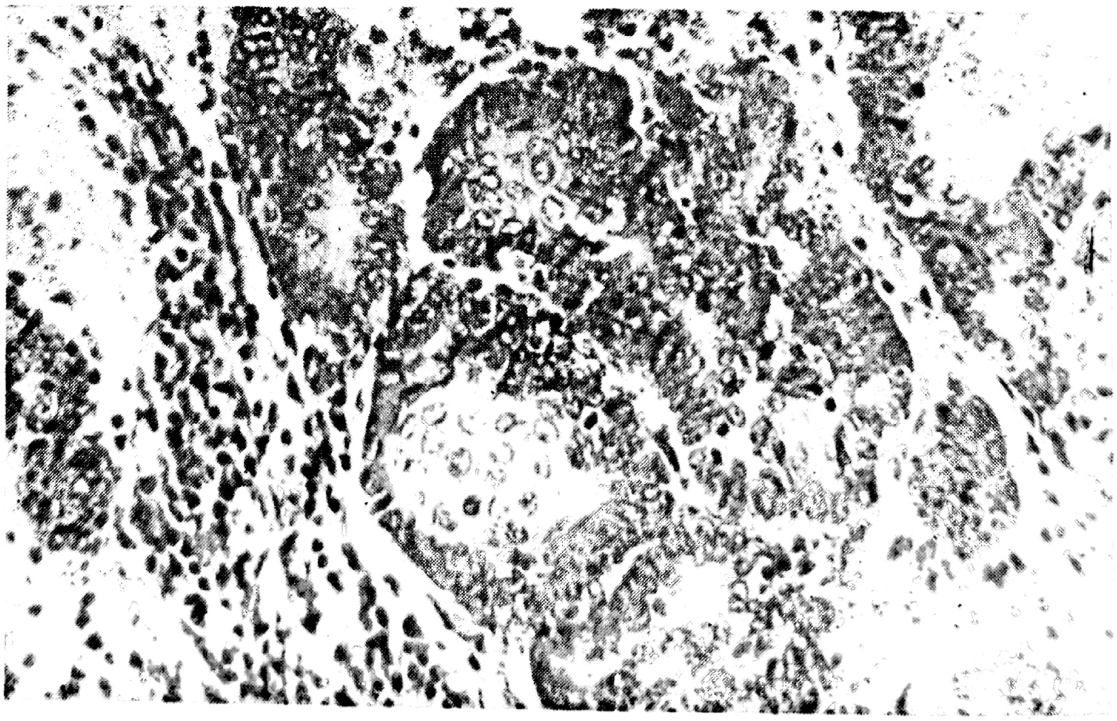


Fig. 47

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Adenoacantom de endometru

Scanned with OKEN Scanner

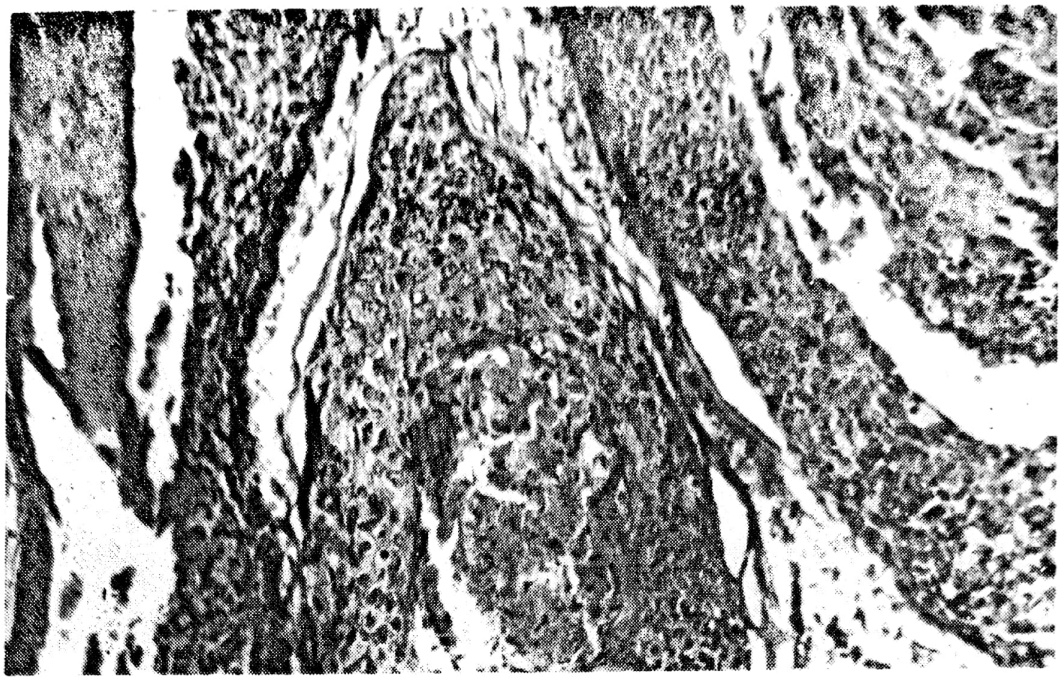


Fig. 48

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Carcinom epidermoid de endometru (tip comedocarcinom).

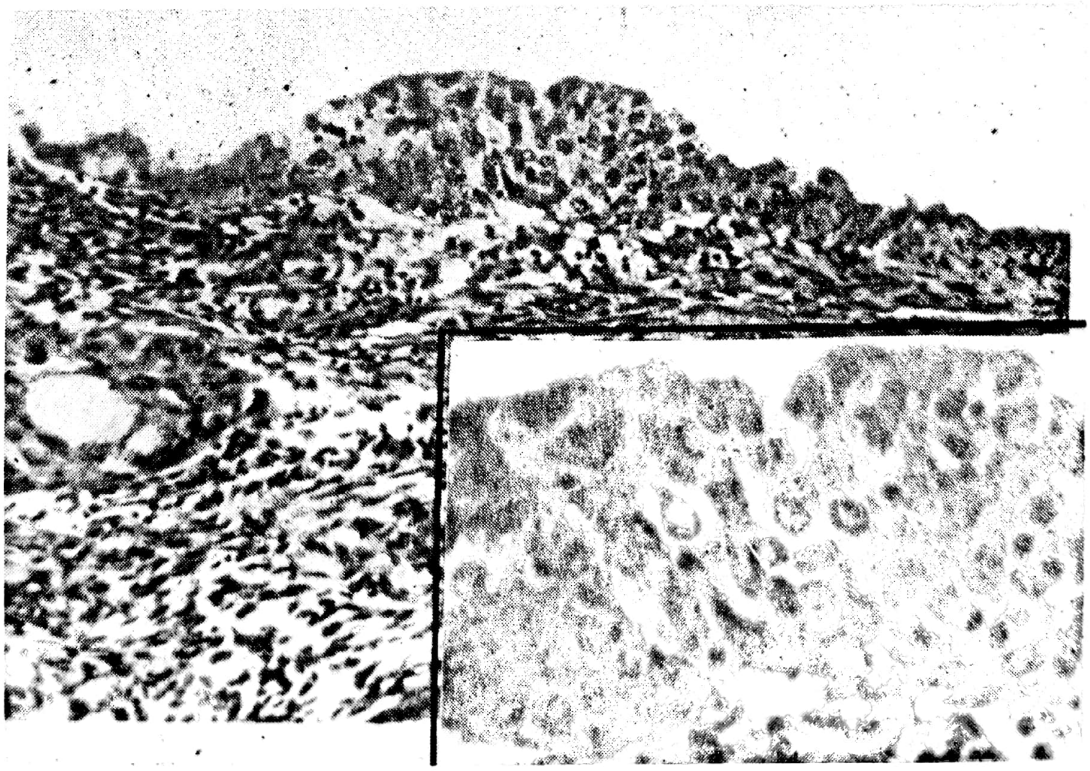


Fig. 49

oc. 5 ×, ob. 3,7, col. H.E.
Carcinom epidermoid de endometru (pe ichtioză senilă)

Scanned with OKEN Scanner

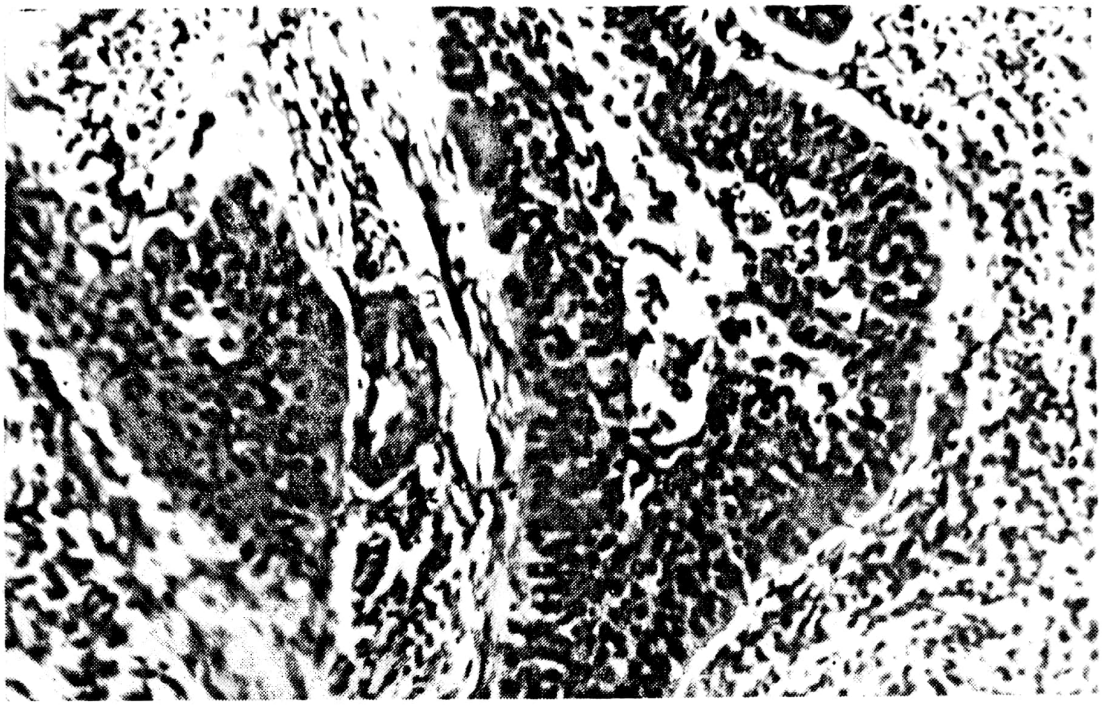


Fig. 50

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Carcinom epidermoid de endometru (aspect trabecular)

Fig. 51

oc. 5 ×, ob. 3,7, col. H.E.
Celule xantomatoase în stroma adenocarcinomului de endometru

Scanned with OKEN Scanner

zenți noduli fibromatoși. Piometrul sau stenoza colului se traduc uneori prin creșterea de volum a organului și prin apariția durerii.

Mobilitatea uterului este păstrată multă vreme în cursul evoluției cancerului de endometru. Ea este modificată numai în cazurile mai avansate, cînd sînt prinse parametrele. În această situație mobilizarea uterului este dureroasă. Colul uterin este de cele mai multe ori închis, dar uneori este permeabil la index și permite sesizarea tumorii care a invadat canalul cervical.

Diagnosticul diferențial al cazurilor care pot provoca sîngerări intermenstruale sau postmenstruale se poate face cu:

— polipul mucos care se asociază cu o sîngerare ușoară, intermitentă sau continuă. Dacă după extirparea polipului sîngerarea nu a dispărut, este necesar ca diagnosticul să se completeze cu un chiuretaj bioptic. Se recomandă ca această operație să se facă concomitent cu extirparea polipului;

— polipul fibros se asociază cu o sîngerare intermenstruală de cele mai multe ori mai crescută decît cea din cancerul de endometru. Un polip fibros care sîngerează în perioada postmenopauzală trebuie privit cu suspiciune;

— vaginita senilă nu produce o sîngerare francă. Ea se manifestă mai ales prin mici pete de sînge sau secreții galben-purulente, uneori sanguinolente. Dacă examenul cu valvele este posibil, el va arăta că sîngerarea nu vine din cavitatea uterină ci de pe pereții vaginali;

— endometrita senilă cu piometrie poate fi o cauză de eliminare intermitentă de puroi uneori sanguinolent. Deoarece piometrita se asociază de multe ori cu un cancer de endometru, este indicat ca, după eliminarea puroiului și un tratament cu antibiotice, să se facă controlul bioptic al cavității uterine;

— metropatia hemoragică este o cauză de sîngerare intermenstruală și se întîlnește destul de frecvent în menopauză. Diagnosticul este stabilit numai pe baza chiuretajului bioptic. Produsul recoltat se deosebește în cazul unei metropatii hemoragice, chiar și macroscopic, de cel obținut dintr-un cancer de endometru. În metropatia hemoragică produsul are o culoare roz, suprafața netedă, lucioasă și se recoltează în fîșii lungi. În neoplazie produsul are o culoare cenușie, este friabil și conține zone necrozate;

— tumora endocrină de ovar (tumora de granuloasă sau tecomul) se poate însoți de hemoragii uterine. Examenul clinic poate depista tumora ovariană, după cum biopsia de endometru poate sugera prezența unei tumori secretante de ovar;

Scanned with OKEN Scanner

— cancerul de ovar în orice formă microscopică poate fi cauză de sîngerare uterină în postmenopauză. Dockerty (1940) a întîlnit această situaţie în 10% din cazuri. Uneori hemoragia uterină poate fi singurul simptom întîlnit în cancerul de ovar;

— cancerul tubar — greu de diagnosticat clinic — se manifestă uneori cu hidroree care atrage atenţia bolnavei. Hemoragia este semnalată mai rar.

Metode clinice, paraclinice şi de laborator pentru diagnosticul carcinomului de endometru.

Dintre metodele clinice, un loc deosebit în diagnosticul carcinomului de endometru îl ocupă anamneza cu accentul pus pe hemoragie, simptomul principal. Momentul apariţiei, cantitatea, aspectul şi repetiţia hemoragiei sînt elemente importante pentru punerea diagnosticului. Celelalte semne clinice : leucoreea, durerea, hipertrofia uterului, vin să completeze simptomul principal — hemoragia.

Metode paraclinice. Histerografia este o metodă importantă în depistarea carcinomului de endometru. Ea permite evidenţierea contururilor cavităţii uterine, existenţa unor lacune cu margini rupte sau amputarea cavităţii, aspect de „miez de pîine", imagini noroioase sau ceţoase. Ea poate da informaţii false în cazul fibroamelor intracavitare, a polipilor sau a endometriozei postmenopauzale. Deşi unii autori insistă asupra pericolului diseminării procesului neoplazic la nivelul salpingelui sau peritoneului de către substanţa de contrast, acest pericol pare numai teoretic, metoda rămînînd valoroasă, simplă, uşor acceptată de bolnavă şi permiţînd dirijarea chiuretajului bioptic. Mc Fleury (1955) semnalează numai 5,7% erori. Aspectele căpătate nu sînt întotdeauna patognomonice pentru cancer.

Histeroscopia poate da unele date asupra prezenţei cancerului de endometru atît în forma difuză cît şi în cea circumscrisă. Metoda dirijează de cele mai multe ori locul biopsiei.

Pelvigrafia este de asemenea un examen util pentru precizarea extensiei leziunii uterine şi decelarea existenţei unei tumori uterine asociate. Verhaege şi col. (1969) semnalează utilizarea acestei metode în 102 observaţii şi a decelat leziuni în toate aceste 102 cazuri. S-a dovedit că pelvigrafia a fost corectă ori de cîte ori a putut fi controlată operator.

Metode de laborator. Dintre metodele de laborator, un loc deosebit este ocupat de metodele citologice care în ultima vreme au început să fie concurate de chiuretajul bioptic. În spitalele

Scanned with OKEN Scanner

americane, biopsia de endometru ca metodă de diagnostic a trecut între anii 1960—1965 de pe locul 5 pe locul 2.

Metoda citologică, foarte utilă și relativ simplă, în funcție de tehnica întrebuințată, poate atinge un procentaj înalt de rezultate corecte. În ultima vreme, diversele centre de depistare a cancerului din S. U. A., între care acela condus de G. L. Wied (1974), utilizează un sistem automatizat de depistare citologică a cancerului prin întrebuințarea unui microspectrofotometru montat la un miniordinator de laborator. Acest sistem de automatizare a depistărilor citologice a dat rezultate excepționale în special în detectarea carcinoamelor in situ și deci a a surprinderii neoplaziei într-o fază incipientă.

Ne permitem să enumerăm cîteva tehnici de prelevare a conținutului uterin pentru examenul citologic precum și cîteva cifre date de diverși autori, relatate cronologic, în legătură cu procentajul de rezultate exacte (cit. de G. L. Wied):

— *Jetul de spălare de tip Gravlee*:

Dowiing și Gravlee (1964 și 1969) — 93,0%
So-Bosita și col. (1970) — 94,0%

— *Chiuretajul prin aspirație* de tip Novak sau aspirație cu sonda Novak. Metoda este fără risc și cu o utilitate destul de mare. Ea nu aduce însă întotdeauna material din zona neoplazică, ceea ce face ca tehnica să dea și rezultate fals negative. Totuși, rezultatele date de literatură sînt destul de bune:

Jordan și col. (1956) — 92,0%
Meguire (1962) — 94,0%
Wildback și Graham (1964) — 83,0%

Gh. Teleman (1971) afirmă că aspirația cu sonda Novak este de preferat oricărei alte metode de prelevare a mucoasei uterine, deoarece nu necesită anestezie sau dilatație și permite cunoașterea exactă a locului de unde s-a prelevat materialul patologic. Autorul, pentru îmbunătățirea metodei a realizat o sondă asemănătoare sondei Novak, dar care se introduce în cavitatea uterină cu orificiul închis și care se deschide numai în momentul prelevării materialului, nelăsînd să pătrundă în sondă sînge sau gleră cervicală.

— *Lavajul intrauterin*:

Jameson (1961) — 80,0%
Torres și col. (1969) — 95,5%.

T. A. Doran și D. W. Thompson (1966) pe o statistică de 231 cazuri, la care controlul endometrului s-a făcut prin metoda

Scanned with OKEN Scanner

spălării (lavajul intrauterin), consideră că această tehnică pare să fie cea mai bună dintre cele utilizate la ora actuală.

— *Aspirația endometrială* :
Jameson (1961) — 83,0%
Reagan și Ng (1965) — 90,0%
— *Perierea endometrului* :
Jameson (1961) — 57,0%
Fax și col. (1962) — 92,5%
— *Frotiul din endocervix* :
Jameson (1961) — 55,0%
Wied (1961) — 67,0%
— *Frotiul din secreția vaginală* :
Koss și Durfee (1962) — 72,5%
Reagan și Ng (1965) — 75,5%

Frick și col. (1973) arată că în 67% din cazurile de cancer de endometru frotiurile vaginale sînt negative. Pentru Nahhas și col. (1971) frotiurile vaginale sînt pozitive numai în 25% iar în 25% creează suspiciuni. Jones și col. găsesc că 1/3 din frotiurile vaginale în cazurile de adenocarcinom de corp sînt normale. Deci, metoda singură nu constituie un procedeu sigur de diagnostic.

Maria Ungureanu (1973), într-un studiu privind cancerul de endometru, remarcă insuficiența și incorectitudinea de a utiliza exclusiv metoda prelevărilor secrețiilor din fundul de sac vaginal posterior pentru depistarea acestei forme de cancer. Autoarea a aplicat selectiv, în raport cu condițiile locale oferite de caz, următoarele metode : prelevarea secreției vaginale din fundul de sac posterior, examenul celulelor canalului endocervical fie prin aspirație, fie prin gratajul mucoasei cu o chiuretă, aspirația endocervicală, aspirația endometrială, irigația cavității uterine.

Citologia prin aspirație executată la 185 femei între 40—55 ani, cu sîngerări uterine, a condus la depistarea a 14 cazuri de adenocarcinom (aproximativ 9%), corespondența cu examenul histologic fiind de 75% față de 50% pe frotiurile prelevate din fundul de sac posterior (3 fals negative, 4 fals pozitive).

Citologia după irigația cavității a fost utilizată într-un număr mic de cazuri. Metoda a permis totuși identificarea de frotiuri de tip C II, III, IV și V în 33,10%, concordanța cu examenul bioptic fiind de 90% față de 50% a acelorași cazuri examinate din secreția cervico-vaginală.

Scanned with OKEN Scanner

Este însă unanim recunoscut că orice metodă citologică trebuie confruntată cu examenul histopatologic. În apărarea examenelor citologice vin următoarele explicații: celulele cancerului de endometru se exfoliază mai greu și mai tîrziu, ele sînt în general amestecate cu hematii și lectura este mai dificilă, iar infecția și necroza le fac uneori de neinterpretat prin procesul de citoliză.

Biopsia de endometru, deși nu foarte comodă, este totuși eficace și a trecut de pe locul 5 pe locul 2 în metodele de diagnostic. Ea este mai exactă dacă este dirijată de histerografie. Verhaege și col. (1969), pe studiul a 228 biopsii de endometru, au pus diagnosticul de cancer de endometru în 92,5% din cazuri și au avut 7,5% erori. Alți autori prezintă următoarele cifre: McGuire 15% erori fals negative, Wildhack și Graham 19% fals negative, Slaughter și Schewe 76% rezultate exacte.

Biopsia poate fi negativă în cazul unui cancer ce evoluează ocult, la nivelul unui corn uterin sau mascat de un fibrom. Dacă sîngerarea continuă la o femeie la care biopsia a fost negativă, histerectomia profilactică este recomandabilă din punct de vedere oncologic. În menopauză chiuretajul bioptic este deosebit de important chiar dacă femeia a avut un singur episod hemoragic. În cazul femeilor în vîrstă care au primit sau primesc un tratament cu estrogeni, chiuretajul bioptic este obligatoriu deoarece o sîngerare pusă pe seama estrogenoterapiei poate masca un cancer incipient.

În medie examenul citologic stabilește diagnosticul de cancer de endometru în 70% din cazuri, iar citologia + biopsia în 100%.

Examenul bioptic al endometrului prezintă însă un risc, acela al diseminării procesului neoplazic. A fost dovedit faptul că în cazurile de cancer de endometru, la 5 minute după o dilatație cu hegar 8 și chiuretaj, se găsesc celule tumorale în venele uterine. J. A. Wall și col. (1964) consideră că biopsia este mai puțin traumatizantă și cu mai puține șanse de diseminare a celulelor tumorale decît dilatația și chiuretajul care sînt mai traumatizante.

Aspecte morfologice macroscopice și microscopice ale cancerului de endometru

Carcinomul de endometru se prezintă din punct de vedere macroscopic sub două forme: *difuză* și *circumscrisă (localizată)*.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte macroscopice. **Forma difuză** se dezvoltă pe toată suprafaţa endometrului sau pe o mare parte a acestuia. Endometrul este neregulat, îngroşat, uneori polipoid, cu zone de necroză, hemoragii şi/sau supuraţii.

Unele forme de cancer de endometru produc mucus în exces, care, împreună cu hemoragiile, sînt interpretate ca un semn clasic de tumoră. În stadiile avansate, cavitatea uterină este plină în întregime cu ţesut tumoral care invadează colul, miometrul şi ţesuturile periuterine. La secţiunea uterului se delimitează ţesutul tumoral alb-gălbui, friabil, de ţesutul normal care este roz, de consistenţă renitentă. Infiltraţia tumorală în miometru este perfect vizibilă prin culoarea sa albicioasă şi consistenţa modificată.

Carcinomul de endometru fiind o tumoră cu evoluţie lentă, infiltraţia miometrului se face într-un timp îndelungat. Plajele carcinomatoase din straturile musculare apar ca zone izolate fie prin extensia procesului tumoral pe cale limfatică cu constituirea de colonii neoplazice în plin muşchi, fie — aşa cum s-a observat în unele cazuri — prin transformarea malignă a insulelor de adenomioză.

Infiltraţia tumorală pătrunde adesea în canalul cervical.

Forma localizată este semnalată cel mai frecvent în 1/3 superioară a cavităţii uterine, pe peretele posterior. Ea apare ca o proliferare papilară sau polipoidă faţă de endometrul vecin, fără modificări ale mucoasei la început, dar apoi cu schimbări de consistenţă şi culoare prin infiltraţia neoplazică, apariţia necrozelor, hemoragiei sau supuraţiei. Unele localizări ale carcinomului de endometru au o importanţă deosebită. Astfel, localizarea tumorii pe un corn uterin poate uneori trece neobservată dacă biopsia a interesat numai feţele uterului.

Histerografia şi citologia prin aspiraţie sau periere pot corecta această situaţie, premiţînd identificarea sediului tumorii.

În formele localizate şi foarte incipiente, cancerul de endometru poate fi ridicat total de chiuretajul bioptic şi cercetarea ulterioară a uterului nu mai depistează zone nici măcar suspecte. Chiar în această situaţie, zone mici de neoplazie pot evolua şi pot invada muşchiul şi trompa.

O altă localizare este aceea din porţiunea supraistmică, situaţie în care invadarea cervicală poate trece neobservată.

Dealtfel, atît în formele difuze cît şi în cele localizate, un fapt deosebit de important este cunoaşterea adîncimii pînă la

Scanned with OKEN Scanner

care a pătruns procesul neoplazic. Javert (1952) susține că în cazul cancerului de endometru neinfiltrativ, numai un caz din 50 face metastaze în primii 5 ani după intervenția chirurgicală. În cazul infiltrării miometrului de către țesutul tumoral, uterul este mărit de volum, de consistență variabilă, iar pe fața sa seroasă se disting nodulii tumorali care infiltrează peritoneul. Nu exită o relație fixă între întinderea cancerului de endometru și gradul de pătrundere în miometru. Astfel, carcinoame localizate pot produce infiltrații întinse în mușchi, după cum zone întinse de carcinom pot rămîne cantonate în mucoasă sau pătrund în mușchi într-un grad foarte redus.

Un perete uterin bogat infiltrat de procesul neoplazic care se însoțește și de zone de necroză sau hemoragie, poate avea drept complicație perforația uterului.

1. FORME COMUNE DE CARCINOM DE ENDOMETRU

Aspecte microscopice. Carcinomul de endometru este în cele mai multe cazuri un adenocarcinom. El prezintă însă și alte aspecte mai mult sau mai puțin diferențiate, ceea ce a făcut pe cercetători să deosebească o serie de varietăți de carcinom unele, mai frecvente, altele mai deosebite și mai rare, cu prognostic diferit după caracteul histologic.

Redăm în continuare diversele aspecte microscopice ale carcinomului de endometru.

Adenocarcinomul bine diferențiat (cancerul glanduliform) a fost multă vreme denumit „adenom malign". Termenul a fost astăzi aproape total părăsit. El caracterizează o tumoră malignă cu epiteliul glandular asemenea epiteliului endometrial, cu înmulțire deosebită a glandelor care stau spate în spate, cu stroma redusă sau chiar absentă. Epiteliul glandular este cilindric, fără un polimorfism nuclear evident, fără policromazie sau activitate mitotică. Ceea ce frapează în această formă microscopică este mai mult hiperplazia glandulară decît atipia citologică. Diagnosticul diferențial al acestei varietăți se face cu:

— polipul endometrial benign cu stroma diferențiată;

— hiperplazia adenomatoasă de endometru (cu aspect polipoid) de care o diferențiază polimorfismul celular, densitatea citologică și unele neregularități nucleare;

— prezența unui proces inflamator la nivelul endometrului care se însoțește de modificări nucleo-citoplasmatice ale epiteli-

Scanned with OKEN Scanner

ilor glandulare reacționale la iritația inflamatorie. În acest caz diagnosticul histopatologic este foarte dificil. Malignitatea leziunii se dovedește abia după invazia miometrului și apariția metastazelor. J. de Brux (1971) notează faptul că în situația în care arhitectura tumorii este foarte aproape de normal, celula tumorală își păstrează activitatea funcțională care este evidențiată prin colorație PAS cu digestie. Pozitivitatea acestei reacții traduce o activitate hormonală la femeia la menopauză.

În cadrul carcinoamelor glandulare, J. de Brux distinge o formă **mucosecretantă** în care tumora are aspect glandular cu celule cilindrice înalte la care extremitatea apicală este bombată, conține o vacuolă clară și nucleul este împins spre bază. Vacuola apicală este PAS, alcian blau și mucicarmin pozitivă. Secreția mucoidă conținută în celulă se devarsă în lumenul glandular și uneori această secreție este atît de abundentă încît epiteliul glandular se dilacerează și celulele distruse plutesc în mucusul interstițial.

O formă care derivă din varietatea mucosecretantă este aceea pe care tot J. de Brux o denumește **carcinom coloid mucos.** Această formă provine din modificarea stromei și miometrului sub acțiunea enzimelor proteolitice deținute de substanțele secretate de tumoră.

O varietate microscopică foarte frecventă este **adenocarcinomul slab diferențiat** în care, prin dezorganizarea arhitecturii tumorale, aspectul glandular este mai puțin vizibil și în care predomină polimorfismul și policromazia citologică. Alături de zone glandulare se găsesc plaje tumorale, travee de celule neoplazice cu sau fără lumene sau cu dispoziție polipoidă. Epiteliul glandular este nestratificat, pseudostratificat sau pluristratificat, cu celule confluente, nuclei mari, alungiți sau diformi, polimorfi, cromatici, cu mitoze atipice sau în curs de dezintegrare (necroză). Celulele păstrează în general forma cilindrică dar prin presiune reciprocă pot fi cubice sau poligonale ori total deformate.

Carcinomul papilar sau adenocarcinomul papilar este o altă formă microscopică în care tumora prezintă structuri franjate, de grosimi variabile, cu un ax conjunctivo-vascular subțire, mărginit de unul sau mai multe rînduri de celule în care uneori se sapă cavități pseudo-glandulare. Celulele se aseamănă cu cele din forma anterior descrisă și prezintă atipii, monstruozități și cariochineze atipice. Cel mai adesea formele glandulară și papi-

Scanned with OKEN Scanner

lară coexistă, prima proliferînd către miometru iar a doua către cavitatea uterină.

O varietate mai atipică este **carcinomul nediferențiat** în care aspectul glandular abia se distinge, tumora fiind formată aproape în totalitate din cîmpuri întinse de celule tumorale sau travee tumorale separate prin benzi subțiri de stromă conjunctivă. Majoritatea celulelor au atipii și monstruozități marcate. J. de Brux (1971) diferențiază un grup de carcinoame pe care îl numește **carcinoame cu remanieri**, în care încadrează, cu privire la remanierile epiteliale, următoarele aspecte: metamorfoza eozinofilă, metaplazia epidermoidă și carcinomul epidermoid bine diferențiat.

Examenul ultramicroscopic al carcinomului de endometru. Examenele de microscopie optică ale carcinomului de endometru au arătat aspectele comune și cele deosebite ale acestei tumori. Au fost discutate și unele probleme de diagnostic, histogeneză și prognostic pe care diversele varietăți microscopice le ridică.

Studiile de microscopie electronică efectuate pe cîteva cazuri de carcinom de endometru (G. Gompel — 1971) nu au adus imagini deosebite sau lămuriri în problemele ridicate. Au fost remarcate cîteva modificări mitocondriale în sensul că aceste componente celulare sînt mai mici decît în celulele normale. Mitocondriile celulei tumorale prezintă o zonă clară în care cristele nu sînt prezente, modificare care a fost pusă pe seama anoxiei celulei.

Reticulum endoplasmic este bogat și numărul ribozomilor liberi este foarte crescut. Aceste aspecte demonstrează o marcată sinteză a proteinelor. Ele par să fie legate și de activitatea hormonală, steroidă.

În unele celule au fost observate granule cu aspect pseudosecretor (secretory-like). Acestea apar ca niște corpuri rotunde sau alungite, în partea bazală a citoplasmei. Unele par a fi picături de lipide. Funcția acestora nu a fost încă definită.

Ergastoplasma este puțin dezvoltată și conține o substanță electrono densă.

Zaharia Maria și col. (1974) descriu în tumorile maligne endometriale (adenocarcinom, carcinom mixt, carcinomul intraepitelial), precum și în unele hiperplazii adenomatoase, prezența unor corpusculi intranucleari, a căror morfologie ultrastructurală poate fi grupată astfel:

Scanned with OKEN Scanner

— corpusculi intranucleari cu structură omogenă sau fin fibrilară, înconjuraţi de un halou luminos;

— corpusculi intranucleari cu cortex membranos concentric, fără granule centrale;

— corpusculi intranucleari cu cortex membranos, cu dispoziţie concentrică care înconjură un număr variabil de granule electrono dense.

2. FORME DEOSEBITE ŞI RARE DE CARCINOM DE ENDOMETRU

Metamorfoza eozinofilă o inserăm în lucrarea de faţă cu titlu de informaţie. Ea nu poate fi considerată ca o formă aparte de carcinom şi este numai un aspect sub care se pot prezenta unele celule glandulare tumorale endometriale. Aspectul acesta se întîlneşte cel mai adesea în cazul carcinomului diferenţiat la care unele celule prezintă la început o lărgire a polului apical, bombarea acestuia în lumen şi coloraţia eozinofilă a zonei supranucleare. Apoi celulele se rotunjesc, se vacuolizează, nucleul se retractă şi celulele cad în lumen. Aici se aglomerează, se multiplică, devin largi, poligonale şi obliterează în totalitate lumenul glandular. În această fază masele celulare au aspect de epiteliu malpighian, însă nu au fost evidenţiate niciodată punţi intercelulare.

O remaniere mai des întîlnită este **„metaplazia epidermoidă"** care apare sub formă de noduli sau cordoane de aspect epidermoid, uneori chiar cu globi cornoşi. Formaţiunile acestea sînt izolate sau în continuitate cu cîmpurile de adenocarcinom.

Aceste aspecte microscopice au fost semnalate încă din 1907 cînd Herxheimer a descris un tip de adenocarcinom cu zone de epiteliu malpighian, varietate pe care a denumit-o **„adenoacantom"**.

În ceea ce priveşte unele elemente care caracterizează acest tip de tumoră, cum sînt vîrsta, frecvenţa, evoluţia şi mai ales prognosticul, au apărut în literatură numeroase date contradictorii, poate şi din cauza confuziei create de greşita interpretare a termenului de „acantom".

Foarte mulţi cercetători au denumit cu acest termen şi adenocarcinomul de endometru cu insule scvamoase cu aspect benign ca şi varietatea de adenocarcinom cu insule de carcinom malpighian spinocelular.

Această concepţie se materializează în fraza lui Steven Piver (1966) privitoare la această formă tumorală: „elementul scva-

Scanned with OKEN Scanner

mos variază și poate apare benign sau malign". Din acest motiv datele culese din literatură nu pot fi luate în absolut, deoarece în majoritatea lucrărilor privind frecvența, vîrsta, evoluția, prognosticul „adenoacantomului", nu se notează dacă este vorba de un adenocarcinom cu insule scvamoase benigne sau de un adenocarcinom cu insule de carcinom malpighian. Cifrele privind datele enunțate mai sus variază de la un autor la altul în limite destul de mari.

Din punct de vedere microscopic, tumora se caracterizează prin zone de adenocarcinom — forma papilară sau glandulară — și cuiburi de celule malpighiene, cu sau fără punți intercelulare, cornificate, uneori cu prezența de perle epiteliale între elementele glandulare sau chiar în lumenul glandelor adenocarcinomatoase. Pe lîngă aceste elemente se mai pot găsi: polimorfonucleare, limfocite, macrofage, celule gigante, calcificări, degenerări hidropice.

În ceea ce privește frecvența, datele sînt contradictorii: unii consideră adenoacantomul ca un element comun în constituția adenocarcinomului de endometru (Albertini) din cauza frecvenței cu care este întîlnit. Novak și Woodruff (1962) afirmă că metaplazia scvamoasă nu este frecventă și se asociază cel mai adesea cu un adenocarcinom de endometru cu malignitate scăzută. În literatură, frecvența variază între 0,8% și 43,7% din cancerele corpului uterin.

Redăm cîteva cifre privind incidența adenoacantomului: Meigs (1929) — 2,3%; Miller (1940) — 12,6%; Scheffey și col. (1943) — 0,8%; Henriksen și Murietta (1950) — 3,3%; Javert și col. (1956) — 9,7 %; Chanen (1960) — 23,3%; Liggins și Way (1960) — 20,5%; Javert și col. (1963) — 15,7%; Davis (1964) — 13,5%; Tweedale și col. (1964) — 43% (cit. D. Charles).

Din statistica pe care o prezintă D. Charles (1965), vîrsta preferată a „adenoacantomului" este între 51—60 ani.

Localizările cele mai frecvente sînt: fundul uterului, peretele posterior, peretele anterior, localizare difuză cuprinzînd și endocervixul.

Cu privire la histogeneza „adenoacantomului", datele mai recente consideră că tumora ar proveni din metaplazia celulelor stromale „indiferente" care se găsesc sub epiteliul cilindric și care ar prolifera la incitația unui stimul necunoscut. Alți autori cred că tumora provine din metaplazia directă a celulelor cilindrice în celule scvamoase (Tweedale — 1964).

Scanned with OKEN Scanner

Woodington și col. (1963) explică apariția celulelor scvamoase printr-o bipotență a celulelor epiteliale „regenerative" și susține că celulele epidermoide ca și cele cilindrice glandulare au ceeași malignitate.

Datele cu privire la prognosticul tumorii sînt de asemenea contradictorii. Unii practicieni consideră că adenoacantomul are un prognostic mai bun decît carcinomul și aceasta datorită în mare parte termenului de „acantom", dar și termenului de „adeno", care are semnificație benignă. T. Pokoly, într-un articol de sinteză din 1970, conchide însă că adenoacantomul are o malignitate mai mare decît adenocarcinomul, în timp ce Novak și col. (1957) nu au găsit nici un caz cu metastază dacă insulele celulare au fost tipic scvamoase. Ei au găsit cîmpuri de acantoză la 16 cazuri în 10 ani.

În aprecierea prognosticului Novak neglijează prezența insulelor epidermoide și afirmă că prognosticul este dictat exclusiv de aspectul adenocarcinomului. Alte date susțin însă că „adenoacantomul" este o formă deosebit de malignă. Tweedale și col. (1964) au găsit metastaze în 16,9% din 83 cazuri de adenoacantom. T. Pokoly (1970) a găsit ganglioni cu metastaze în 17,5%, în timp ce Javert (1952), pe 50 cazuri culese din literatură, a notat invadarea ganglionilor pelvini în 6% din cazuri. Sin W. și Meigs J. V. (1955), pe o experiență de 15 ani, au găsit ganglioni prinși în 45% din cazurile de „adenoacantom".

T. Pokoly găsește că miometrul este invadat în adenoacantom de două ori mai mult decît în cancerul comun de endometru. De asemenea, această tumoră prezintă o înaltă incidență de recidive vaginale. Badib și col. (1970) notează că peretele uterin este infiltrat în 32% în adenoacantom și în 38% în adenocarcinom. Chanen (1960) raportează că 24% din pacienții cu adenoacantom au prezentat metastaze în afara uterului. Davis (1964), pe o statistică mare, raportează supraviețuiri de 5 ani la 42% din pacientele cu adenoacantom și adenocarcinom. Remming și Javert (1964) notează supraviețuiri la adenoacantom de numai 35,9%, mai puțin decît pentru adenocarcinom. S. Piver (1966), din 49 observații proprii cu adenoacantom, 13 (26,5%) au prezentat metastaze la distanță și 4 cazuri au avut metastaze locale. Din cele 13 cazuri cu metastaze la distanță, 7 au fost pulmonare (apărute între 4—20 ani) și 4 au fost generalizate. La 9 din 124 de carcinoame de corp uterin examinate de noi în intervalul 1949—1974 am întîlnit imagini de adenoacantom

Scanned with OKEN Scanner

(7,20%). Vîrsta acestor cazuri oscila între 55 – 65 de ani. În 6 cazuri componenta malpighiană avea caracter de benignitate, alte 3 aveau zonele de metaplazie malpighiană cu aspect de carcinom malpighian. În toate cazurile au fost puse în evidenţă aspecte asemănătoare perlelor epiteliale în apropierea sau în continuarea zonelor de metaplazie, dar mai frecvent au fost întîlnite aglomerări de substanţă cheratinizată dispuse dezordonat. Metaplazia epidermoidă a fost în toate cazurile în continuarea leziunilor de adenocarcinom. Într-un caz leziunile neoplazice erau acoperite de un strat epidermoid cu caractere microscopice la limita benignităţii, asemănător ca întindere şi dispoziţie cu imaginile din ichtioza uterină. Zonele de metaplazie epidermoidă maligne au mimat întotdeauna aspectele de carcinom spinocelular. În ce priveşte invazia miometrului, în 2 din cele 9 cazuri, metaplazia epidermoidă benignă era grefată pe un adenocarcinom bine diferenţiat limitat la endometru. În restul de 7 cazuri, metaplazia era multifocală, grefată pe adenocarcinoame cu diverse grade de diferenţiere şi cu invazie variabilă a miometrului. Din cele 9 cazuri ale noastre, 5 nu au răspuns la control, 2 prezentau o stare alterată şi metastaze în alte organe la 3 ani de la operaţie, iar 2 se simţeau bine la un an postoperator.

Cu privire la evoluţia acestei tumori, noi socotim că discordanţele din literatură se datoresc faptului că elementul epidermoid din componenţa ei nu este apreciat diferit, după forma benignă sau malignă pe care o prezintă, amănunt care are importanţă asupra prognosticului tumorii.

În consecinţă, credem că tumora ar trebui să fie numită „adenocarcinom acantomatos" sau „adenocarcinom cu zone de acantom" pentru forma în care elementele epidermoide sînt benigne şi „adenocarcinom acantocarcinomatos" sau „adenocarcinom cu zone de acantocarcinom" pentru forma în care ele sînt maligne dar în strînse raporturi histologice cu aspectele epidermoide benigne (în continuarea acestora) şi cu zonele de adenocarcinom. Aspectul al doilea trebuie diferenţiat de o altă formă de carcinom şi anume de „carcinomul mixt de endometru" în care un adenocarcinom este asociat cu un carcinom epidermoid, cele două forme tumorale fiind separate sau întrepătrunse.

În felul acesta datele privind comportarea fiecărei forme a acestor tumori vor fi mai complete şi mai utile în ce priveşte atitudinea terapeutică şi încadrarea tumorii.

Carcinomul mixt de endometru este o formă de neoplazie în care la un adenocarcinom de endometru se asociază elemente

Scanned with OKEN Scanner

epidermoide maligne. Acest termen de „carcinom mixt" a fost introdus prima dată de Glücksmann și Cherry (1956) pentru unele neoplazii glandulare și scvamoase ale colului uterin și a fost apoi extins și la endometru.

Carcinomul mixt de endometru este o varietate relativ rar întîlnită. Alan B. P., Ng (1968), pe studiul a 368 carcinoame de endometru, l-a întîlnit în 25 cazuri (6,9%) față de adenocarcinoamele pure care au fost găsite în 67,2%, de „adenoacantoame" în 24,2% și de carcinoamele cu celule clare (mezonefrice) întîlnite în 1,7%.

Vîrsta frecvent întîlnită pentru această tumoră este de 68 ani.

În ce privește rolul jucat de paritate în apariția tumorii, una din statistici notează că din 25 cazuri, 9 au fost nulipare, 5 au avut un copil, 9 au fost mari multipare și 2 necăsătorite. Dintre aceste 25 cazuri, în 13 a fost notată hipertensiunea, 18 erau moderat obeze și 1 a avut diabet. Majoritatea bolnavelor au prezentat hemoragii uterine, două nu au avut nici un simptom.

Din punct de vedere microscopic, tumora este un adenocarcinom și un carcinom malpighian, cele două aspecte putînd fi separate dar mai adesea întrepătrunse și alternante. Ng (1973) împarte celulele scvamoase constituente ale tumorii în 3 categorii și anume: celule mari necheratinizate, celule mici necheratinizate și celule cheratinizate. Întrucît existau discuții asupra naturii malpighiene sau nemalpighiene a celulelor mari și mici necheratinizate, Ng a demonstrat natura (originea) scvamoasă a acestora cu ajutorul microscopiei electronice. Cu această tehnică au fost evidențiate filamente citoplasmice, desmozomi cu tonofilamente și granule cheratohialine.

Prognosticul carcinomului mixt este mai puțin favorabil decît al adenocarcinomului. Din cele 368 cazuri ale lui Ng de carcinoame de endometru, supraviețuirea peste 5 ani a fost repartizată astfel: adenocarcinomul în 72%, adenoacantomul în 71%, carcinomul cu celule clare în 50%, carcinomul mixt 33,3%.

În concluzie, pentru a îndepărta orice urmă de neînțelegere, considerăm că morfopatologul trebuie să distingă microscopic cele 3 forme pe care le-am descris mai sus, pentru a aprecia în mod real prognosticul fiecăreia dintre ele. Aceste 3 forme au următoarele caracteristici microscopice:

Scanned with OKEN Scanner

1. adenocarcinomul acantomatos este alcătuit din zone de carcinom glandular și insule epidermoide (uneori cu globi cornoși) benigne ;

2. adenocarcinomul acantocarcinomatos este alcătuit din zone de carcinom glandular și insule de carcinom epidermoid, în continuarea unor zone de acantom ;

3. carcinomul mixt de endometru este alcătuit din zone de adenocarcinom și carcinom malpighian, cele două forme fiind separate sau întrepătrunse, imaginile fiind uneori foarte greu de diferențiat de un adenocarcinom acantocarcinomatos.

O condiție „sine qua non" este aceea ca anatomopatologul să facă un număr mare de secțiuni microscopice, pentru a nu omite vreo formă tumorală.

Carcinomul epidermoid bine diferențiat al endometrului (carcinomul epidermoid primar) este una din formele cele mai rare de cancer de endometru. Această varietate tumorală se caracterizează prin căptușirea întregii suprafețe a cavității uterine cu un epiteliu malpighian degenerat neoplazic. Aspectul microscopic este în mod obișnuit de carcinom spinocelular cu globi cornoși. Miometrul este infiltrat adesea de procesul tumoral.

Carcinomul epidermoid primar de endometru poate fi confundat adesea cu carcinomul epidermoid de col uterin extins la endometru, așa cum afirmă și Willis (1953), Peris și col. (1958), la controlul unor cazuri mai vechi etichetate drept carcinom epidermoid de endometru la primul examen microscopic. Cullen, Brocherian și Pinandeau, Delattre, Friedel și Kairgs atrag atenția asupra aceleiași eventualități de eroare (cit. A. Weill și col. — 1968).

Adenoacantomul intră de asemenea în diagnosticul diferențial al carcinomului epidermoid.

Carcinomul epidermoid primar apare uneori prin transformarea malignă a unei endometrite epidermoide, așa-numita ichtioză senilă benignă sau psoriazis endometrial.

O observație foarte interesantă în ce privește histogeneza acestei forme de neoplazie este aceea prezentată de S. Weill, M. Prade și E. Goldfarb în 1968. Este cazul unei femei de 69 ani, de 10 ani la menopauză, care se consultă pentru mici metroragii și căreia prin examen bioptic i se pune diagnosticul de carcinom „in situ" de col uterin. Bolnava refuză intervenția, dar după 4 ani revine cu dureri abdominale, astenie și slăbire în greutate. Se precizează existența unui fibrom uterin și se remarcă mări-

Scanned with OKEN Scanner

mea deosebită a uterului și prezența unui piosalpinx. Se execută histerectomia cu anexectomie și la deschiderea uterului se evacuează o mare cantitate de puroi. În locul endometrului uterul este căptușit cu o membrană piogenă alb-cenușie, cu mici proeminențe lenticulare izolate sau confluente pe suprafața mucoasei. La examenul microscopic se constată că pe toată suprafața endometrului se găsesc imagini de carcinom malpighian fără invazia miometrului, aspect care se repetă și în mucoasa trompei stîngi (cu piosalpinx), în timp ce colul prezenta în continuare aspecte de carcinom malpighian „in situ".

Acest caz ridică întrebarea dacă carcinomul epidermoid de la nivelul endometrului s-a format prin extinderea carcinomului „in situ" de la nivelul colului uterin sau prin degenerarea unei ichtioze uterine anterioare, ambele posibilități imposibil de dovedit histologic.

S. Levine și E. F. Sciorsci raportează în 1966 un caz de atrezie de col indusă chirurgical la o femeie de 69 ani la care, pe fondul unei piometrii, s-a dezvoltat un carcinom epidermoid multicentric de endometru. Autorii susțin că procesul inflamator poate fi la originea carcinomului epidermoid trecînd prin următoarele stadii intermediare: metaplazie scvamoasă, leucoplazie, carcinom in situ.

Carcinomul epidermoid primar pare să aibă un prognostic relativ favorabil la femeile mai în vîrstă.

J. de Brux analizează — în cadrul carcinoamelor cu remanieri — și o remaniere a stromei acestor carcinoame. Stroma poate fi condensată sau disociată de edem, dezagregată de sufuziuni hemoragice și/sau inflamatorii, sau mascată prin prezența de mase de celule xantomatoase cu granulații PAS pozitive prin înglobarea de grăsimi provenite din necrozele tisulare tumorale. Uneori modificările stromale sînt atît de intense încît confuzia între un carcinom și un sarcom este foarte posibilă.

Carcinomul de corp și col uterin este o altă varietate de neoplazie uterină care a fost prezentată în patologia uterină în ultimii ani, ca o formă aparte de neoplasm (Leissner — 1950, Kottmeier — 1954). Ea se caracterizează prin existența simultană a două tipuri deosebite de tumoră: adenocarcinom la nivelul endometrului și carcinom epidermoid la nivelul colului, tipuri care evoluează independent fuzionîndu-se la nivelul de contact.

Scanned with OKEN Scanner

Autori ca Fraqué, Keitler și Manstein (cit. László și Gaal — 1969) au raportat observații de acest fel. Aspectul este notat totuși ca deosebit de rar. Este posibil ca această formă tumorală, carcinomul mixt de endometru și eventual adenocarcinomul acantocarcinomatos să fie una și aceeași tumoră înregistrată însă sub denumiri diferite.

Transformarea neoplazică a polipului uterin. Un loc aparte în capitolul cancerului de endometru îl ocupă degenerarea polipului uterin de natură hiperplazică endometrială.

Aspectul microscopic al polipului degenerat nu se deosebește cu nimic de carcinoamele glandulare sau alte aspecte neoplazice ale endometrului, cu diferența că în cazul polipului leziunea neoplazică trebuie să fie înconjurată de endometru hiperplazic pentru a se preciza diagnosticul anterior de polip. Dacă aspectul malign a cuprins polipul în întregime, el nu mai poate fi diferențiat de carcinomul polipoid al endometrului. O greșeală curentă este aceea în care hiperplazia polipoidă este confundată cu un adenocarcinom de endometru.

Polipul (hiperplazia endometrială circumscrisă) poate fi acoperit cu un epiteliu cilindric care în unele zone să prezinte o metaplazie scvamoasă și să realizeze aspectul de „adenoacantom". În altă situație se poate ca polipul să fie benign, dar metaplazia scvamoasă să aibă aspect neoplazic. O altă posibilitate este coexistența dintre un adenocarcinom de endometru și polip de endometru cu aspect benign.

Peterson și Novak (1956) au notat din materialul lor 15,5% de asemenea situații, toate la menopauză.

Carcinomul „in situ" al endometrului. Termenul de „carcinom in situ" la nivelul endometrului nu este unanim acceptat. El a fost introdus de Rubin în 1918, reintrodus de Broders în 1932 pentru colul uterin și adaptat pentru endometru în 1949 de către Hertig. Noțiunea de carcinom „in situ" este sinonimă cu cea de „carcinom intraepitelial" și „carcinom stadiul 0" cu aplicabilitate la nivelul oricărui epiteliu.

La nivelul endometrului problema este mai complicată, deoarece imaginile se pot confunda cu unul din aspectele hiperplaziei de endometru — așa-numita „hiperplazie marcată". Din acest motiv unii autori nu recunosc și nu acceptă termenul de „carcinom in situ".

În capitolul privitor la hiperplazia de endometru am amintit că această leziune prezintă o înmulțire glandulară accentuată cu

Scanned with OKEN Scanner

glandele dispuse dezordonat, spate în spate, epiteliul glandular înalt și cu prelungiri papiliforme. Celulele sînt adesea pseudo- și pluristratificate, mari, cu citoplasma clară, abundentă. Nucleii prezintă modeste mitoze și atipii, cu cromatina fin granulară și conturul nuclear discret neregulat. Alți autori ca Buehl (1964) descriu în această formă prezența de nuclei mari, hipercromatici.

Această varietate microscopică este denumită de Gusberg (1947) „hiperplazie adenomatoasă marcată", de Novak (1957) „hiperplazie glandulară atipică" și de Hertig (1949) „carcinom in situ". Gusberg și Kaplan (1963) consideră hiperplazia adenomatoasă drept stadiul zero al carcinomului de endometru.

Condiția de bază este ca miometrul să nu fie invadat.

Leziunea poate fi focală sau generală, așa cum afirmă Gusberg, ca dealtfel și Hertig, care cred că prezența unei zone cu caracterele descrise mai sus într-o masă de hiperplazie adenomatoasă are semnificația unui „carcinom in situ" de endometru.

Acest aspect microscopic trebuie diferențiat de alte forme de hiperplazie cum sînt: unele aspecte proliferative ale endometrului din prima fază a unui ciclu normal, hiperplazia chistică sau distrofia chistică a endometrului senil.

Părerile autorilor sînt diferite și în ce privește dinamica acestui proces. Hertig și col. (1959) consideră că este un proces ireversibil, cu evoluție obligatorie spre carcinom. Din 13 paciente cu hiperplazie atipică prezentate de Te Linde (1953), 11 au evoluat spre adenocarcinom, iar 5 din ele cu invazia miometrului.

Buehl și col. (1964) semnalează că la două cazuri din seria lui de carcinoame in situ, la care histerectomia a fost evitată 1—3 ani, după acest interval s-a dezvoltat un carcinom invaziv.

Gusberg preferă termenul de „hiperplazie adenomatoasă" celui de „carcinom in situ", deoarece leziunea poate fi reversibilă prin administrarea de tratament hormonal. Această situație a fost deja notată la capitolul cancerului de endometru, în legătură cu rolul hormonilor în apariția modificărilor amintite. Novak nu este nici el de acord cu termenul de „carcinom in situ", deoarece pe un material recontrolat a găsit numeroase cazuri de hiperlazie benignă la uterele extirpate cu indicația bioptică de „carcinom in situ". Un argument serios în denigrarea acestei noțiuni este și acela că nu pot fi similitudini între cancerul in situ la nivelul endometrului și cancerul in situ al colului uterin, situație de la care s-a pornit. La endometru nu se poate stabili un prognostic pe baza unei biopsii cu diagnosticul de carcinom in situ.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru acest motiv unii autori nu citează termenul sau nu-l acceptă (J. de Brux — 1971; Lászlo și Gaal — 1969). Totuși, în prezența unei asemenea situații este mai bine ca leziunea să fie considerată malignă și să se repete deviza lui Halban: „not carcinoma, but better out".

În literatura mai recentă se discută și o altă atitudine cu privire la tratament. J. de Brux și A. Schachter (1973) au raportat experiența lor pe 12 displazii adenomatoase și leziuni de carcinom in situ de endometru apărute la femei tinere între 25 și 39 ani și tratate cu medroxiprogesteron după următoarea schemă: chiuretajul cavității uterine și injecții în cavitate a 400 mg progestative timp de 4 luni, apoi un nou chiuretaj și administrarea de progesteron oral. La al doilea chiuretaj au fost observate semne nete de regresie a mucoasei. Pacientele au prezentat apoi amenoree timp de 18 luni și endometru hipotrofic, după care endometrul a redevenit normal și ciclul a devenit bifazic. S-au semnalat 3 nașteri la termen și 2 histerectomii. Histerectomiile nu au fost executate pentru motive de neoplazie. Această atitudine este semnalată și într-un articol al lui Gore și Hertig (1966) în care tratamentul indicat constă din doze mari de 17 alfa-hidroxiprogesteron caproat sau medroxiprogesteron timp de 6 luni, dar cu referirea de a se aplica la bolnavele care nu permit intervenția chirurgicală.

Autorii citați subliniază că diagnosticul de „carcinom in situ" nu este suficient pentru histerectomie în special la pacientele tinere, care trebuie așteptate și urmărite cu atenție.

În stroma carcinoamelor bine diferențiate a fost semnalată uneori prezența de celule xantomatoase a căror semnificație histofiziologică nu este încă bine cunoscută. Aceste celule sînt amintite de multă vreme. Dubs (1923) le descrie primul, subliniind existența lor în absența oricăror semne de inflamație sau hipercolesterolemie. Ele au mai fost semnalate de Schiller în 1927, în cazuri de carcinom de endometru, hiperplazie de endometru și chiar în endometru normal. Schiller le consideră ca provenind din celulele stromale prin acumulare de colesterol și amintește în lucrarea sa un caz prezentat de Stoerk (1906) intitulat „adenocarcinom de endometru cu celule pseudoxantomatoase". Alți cercetători au semnalat de asemenea prezența acestor celule. Chiari (1955), Harris (1958) le-au găsit în 11% în cazurile de adenocarcinom, 0,5% în polipi cervicali, dar 0% în endometrul normal sau hiperplazic. Crome și Littig le-au găsit în 13% din

Scanned with OKEN Scanner

carcinoamele de endometru, Numers și Nieminen (1961) le-au întîlnit și în carcinoame și în hiperplazia glandulochistică, Salm (1962) le-a semnalat în 7,5% din cancerele de endometru dar niciodată în endometrul normal, Isaacson și col. (1964) în 43% din carcinoame, în 1% în hiperplazia glandulo-chistică și niciodată în endometrul normal. Froboese (1961), studiind prezența grăsimilor în endometru, le-a găsit prezente în aproape toate celulele stromale cel mai frecvent în hiperplazia chistică. Black și col. (1941) semnalează aceeași situație la o femeie castrată după o terapie de 6 ani cu estrogeni. Gilbert (1942) atrage atenția asupra aceleiași posibilități.

Dallenbach-Hellweg (1969) acordă o importanță deosebită acestor celule spumoase din stroma carcinoamelor de endometru. Se notează că nucleul celulelor este asemănător cu cel al celulelor stromale, cu cromatina în rețea, citoplasma fin granulată și vacuolară, cu aspect spumos.

La colorațiile curente aceste granule sînt slab colorate (H. E., tricrom Masson). Impregnația argentică este negativă. Granulele apar foarte clare la contrast de fază și sînt verzi, fluorescente intens la lumina fluorescentă. Cu alte colorații rezultatele sînt următoarele: PAS pozitiv, Sudanschwartz B_1 pozitiv, Sudan III și IV pozitiv, fucsin aldehidă fără oxidare negativ, fucsin aldehidă după oxidare pozitiv, toluidin blau negativ, alcian blau PH 2,5 negativ, colesterină (metoda Okamoto) negativ. Aceste celule sînt uneori de mărimea celulelor deciduale, turtite prin presiunea celor din jur, dispuse în grupe indiferent de bogăția de celule stromale și indiferent de forma de carcinom. Dallenbach găsește celule spumoase și în alte leziuni de endometru: în 30% din cazurile de hiperplazie chistică, în 53% din hiperplaziile adenomatoase și 40,9% în carcinomul „in situ". Aceeași autoare găsește celule spumoase în endometrele tratate cu estrogeni, cu atît mai numeroase cu cît tratamentul a fost mai prelungit. În endometrul normal nu se observă celule spumoase tipice, deși la colorațiile cu Sudan și endometrul normal prezintă, mai ales în faza proliferativă, mici picături lipidice în unele celule stromale. Ca interpretare se admite în general că aceste celule spumoase provin din celulele stromale sub influențe hormonale.

Dallenbach-Hellweg, analizînd reacțiile histochimice, crede că ar putea fi admisă ipoteza că aceste celule au rol de sinteză și secreție a estrogenilor în anumite condiții și la anumite solicitări. Un argument în favoarea acestei afirmații este faptul că

Scanned with OKEN Scanner

culturile de endometru își continuă ciclul chiar dacă nu mai sînt sub dependența hormonilor ovarieni. Importanța practică a prezenței acestor celule spumoase endometriale ar fi, după Dallenbach, faptul că ele ar putea fi cauza sau urmarea unui hiperestrogenism, contribuind la clarificarea apariției cancerului de endometru.

Carcinomul endometrial cu celule clare (mezonefric). Carcinomul cu celule clare este în general o tumoră foarte rară, indiferent de localizarea sa: ovar, col uterin, vagin.

La nivelul endometrului tumora este excepțională.

Pînă la articolul lui Steven G. Silverberg și Lucio S. De Giorgi (din 1973) au fost raportate numai 8 cazuri. Autorii amintiți au identificat 7 cazuri selectate din 148 cancere de endometru studiate între 1950—1965 (4,7%), iar din 1965 pînă în 1973 ei au mai diagnosticat 5 cazuri. Tumora apare de preferință în postmenopauză. Pacientele prezentate de autorii amintiți aveau între 49—82 ani.

La cele 12 cazuri raportate s-au mai remarcat o serie de elemente care dealtfel au fost întîlnite la toate categoriile de carcinoame endometriale și anume: nuliparitate, obezitate, hipertensiune, diabet. Din 12 paciente, 5 au fost nulipare, 4 au fost obeze, 4 au fost hipertensive și 3 aveau diabet. La aceste paciente simptomatologia de bază a fost: sîngerarea postmenopauzală și creșterea de volum a uterului.

Din relatarea cazurilor citate în literatură rezultă că varietatea „carcinom cu celule clare" poate prezenta mai multe aspecte microscopice: celula dominantă este o celulă clară, mare, inegală, poligonală, areolară sau vacuolizată.

Nucleii acestor celule sînt mari, cromatici, cu marcată anizonucleoză. J. de Brux (1971) afirmă că pe aceste celule nu se fixează nici o colorație histochimică, afirmație care contravine altor cercetări. Astfel, Silverberg și De Giorgi susțin că în toate cele 12 cazuri prezentate de ei coloratia pentru mucină a fost negativă ca și colorațiile pentru lipide. În schimb, colorațiile PAS și carmin Best au fost pozitive.

Uneori, alături de celulele clare apar și celule în „cui de tapițerie", caracteristice tumorilor mezonefrice de la alte nivele. Dispoziția celulelor clare este fie în mase compacte, lobulate, cu fine septuri conjunctive, fie sub formă de cordoane anastomozate și cu o fină rețea capilară fie cu aspect papilar. Papilele prezintă un ax conjunctivo-vascular și sînt mărginite de celule clare sau eozinofile. Uneori cele două tipuri de tumoră coexistă.

Scanned with OKEN Scanner

În general, mitozele și monstruozitățile nucleare nu sînt prea evidente, dar se remarcă plajele de necroză tumorală și hemoragiile.

Histogeneza acestei varietăți de tumoră este mult discutată deoarece pînă la o anumită dată nu s-au găsit argumente serioase pentru susținerea dezvoltării tumorii din resturi wolfiene. Această ipoteză discutabilă pentru ovar sau colul uterin părea inadmisibilă pentru endometru. Sînt unii autori care au susținut că această varietate tumorală se datorește unor modificări necrotice ale celulelor carcinomului bine diferențiat. Microscopia electronică a adus argumente convingătoare în favoarea originii mezonefrice a carcinomului cu celule clare de endometru.

Silverberg și De Giorgi sînt primii care au studiat aspectul electrono-microscopic al celulei clare și au găsit următoarele elemente :

— microvili scurți, spații intercelulare cu procese citoplasmice de interdigitalizare ;

— granule de glicogen intracitoplasmic, foarte evidente, cu formare de agregate masive ;

— foarte rari corpi lipidici și lizozomi ;

— dispoziție lamelară a reticulului endoplasmic.

Aceste caractere diferențiază tumora cu celule clare endometrială de alte carcinoame cu celule clare de la alte nivele sau de alte tumori cărora li se atribuie origine mezonefrică (tumora Brenner). Astfel, carcinomul renal cu celule clare prezintă microvili lungi, corpi lipidici mari și numeroși. Carcinomul ovarian cu celule clare de origine mezonefrică prezintă : granule de glicogen mai puțin numeroase, reticul endoplasmic granular redus (aspectele seamănă totuși mai mult cu cele din carcinomul cu celule clare endometrial), iar tumora Brenner prezintă : corpi lipidici mari și numeroși, lizozomi, invaginații proeminente de citoplasmă în nucleu. Thrasher și Reichart (1972), tot pe studii de microscopie electronică, consideră că există o mare asemănare între carcinomul cu celule clare endometrial și celulele de tip Arias-Stella, în special prin dispoziția în ambele cazuri a reticulului endoplasmic granular în rînduri paralele, deși în primul caz este vorba de o celulă tumorală iar în al doilea celula nu are semnificație neoplazică. Acest aspect atestă pînă la un punct probabilitatea unei origini comune, dar a unui destin diferit, poate datorită unor inducții hormonale deosebite.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul carcinomului cu celule clare este tratamentul cunoscut și în alte forme tumorale, adică radium preoperator + histerectomie și anexectomie bilaterală și apoi radium vaginal postoperator. Acest punct va fi tratat într-un capitol separat în continuare.

Ca prognostic, supraviețuirea peste 5 ani este mai scăzută decît în alte forme de cancer de endometru. Redăm cîteva cifre comparative :

— adenocarcinomul cu metaplazie scvamoasă = 82,9%
— adenocarcinomul bine diferențiat = 60,6%
— adenocarcinomul slab diferențiat = 39,7%
— carcinomul mixt adeno-scvamos = 35,3%
— carcinomul cu celule clare = 20,6%

Este dealtfel bine cunoscut faptul că tumorile de origine mezonefrică au drept trăsătură caracteristică o malignitate foarte accentuată.

Alte aspecte tumorale rare. Ca aspect tumoral rar la nivelul endometrului au fost descrise infiltrații leucemice în mucoasă la paciente cu leucemie. În mod obișnuit acestea au fost descoperiri de necropsie, manifestarea din timpul vieții fiind uneori hemoragia.

Ober (1959) a prezentat 2 cazuri de limfosarcom, iar Fox și More (1965) au găsit 9 cazuri de limfom primar din care 4 erau la nivelul corpului uterin.

Hunter și Coggins au descris prezența hemangiomului la acest nivel, tumora manifestîndu-se clinic prin hemoragii uterine (cit. Kraus F. T. — 1967).

Carcinomul secundar de uter. Deși mai greu de demonstrat decît la alt nivel al organismului, uterul poate prezenta neoplazii secundare care să afecteze endometrul, miometrul sau organul în întregime. Calea limfatică sau sanguină sînt căile obișnuite în apariția cancerului secundar uterin. Sursele primitive de metastaze pot fi : ovarul (Frankl notează o metastază uterină în cazul unei tumori Krukenberg), vezicula biliară (caz întîlnit în materialul lui Lászlo și Gaal, în care metastaza din endometru păstra aspectul microscopic al tumorii primitive), precum și carcinomul mamar, intestinal sau renal. Observațiile prezentate de Chiari, Esh, Ratner și Schneiderman atestă ultimele trei posibilități (cit. Lászlo și Gaal — 1969).

Un adenocarcinom endometrial care conține concrețiuni calcare (psamoame) este întotdeauna un carcinom metastatic de

Scanned with OKEN Scanner

la ovar. Psamocarcinoamele primare ale endometrului sînt foarte rare și se observă mai ales în cazurile de metaplazie pavimentoasă a adenocarcinomului de endometru (Dallenbach — 1969).

ASPECTE HISTOCHIMICE ȘI HISTOENZIMOLOGICE ALE CARCINOMULUI DE ENDOMETRU

Carcinomul de endometru deține o anumită activitate enzimatică, dar calitatea acestei activități nu este asemănătoare cu cea din endometrul normal. În ultimul deceniu au apărut cîteva lucrări în legătură cu histochimia carcinomului de endometru din care spicuim cîteva aspecte.

Fishman și col. (1963) au găsit alfa-naftil-esteraza și fosfataza acidă prezentă în membrana bazală a celulelor neoplazice și beta-glucuronidaza prezentă în nucleii acestor celule.

Jirasek și Dykova (1964) au atras atenția asupra localizării anormale a esterazei și fosfatazei acide pe membrana bazală a epiteliului glandular și au conchis că aceasta se datorește unui metabolism atipic.

Tounsend și col. (1965) semnalează activitatea peroxidazică scăzută în adenocarcinomul de endometru (activitatea peroxidazică este recunoscută ca reflectînd gradul estrogenic).

Aminopeptidaza a fost găsită prezentă în lumenul glandelor tumorale de către M. Ishihara și col. (1968).

Ichiro Taki și col. (1968) au studiat din punct de vedere histochimic și enzimologic 7 cazuri de carcinom de endometru și au semnalat următoarele :

— fosfataza alcalină prezentă la suprafața epiteliului neoplazic și în lumenul glandular în tumorile bine diferențiate. Ea este absentă în stromă cu excepția capilarelor din zonele inflamatorii ;

— fosfataza acidă este slab pozitivă în celulele neoplazice și este absentă în stromă ;

— esterazele sînt prezente în celulele neoplazice și în ariile din jur ;

— beta-glucuronidaza este prezentă în același grad ca și esterazele ;

— aminopeptidaza este absentă în epiteliul neoplazic, dar este pozitivă în țesutul conjunctiv cu leziuni inflamatorii vizibile ;

— succinic-dehidrogenaza este în general slab pozitivă ;

— lactic-dehidrogenaza este intens pozitivă în adenocarcinom ;

Scanned with OKEN Scanner

— malic-dehidrogenaza este moderat pozitivă;
— glutamic-alfa-glicerofosfat și beta-hidroxibutiric-dehidrogenaza sînt slab pozitive;
— TPN dependent dehidrogenaza este prezentă în celulele epiteliale neoplazice și prezintă intensități variabile de reacție.

Conținutul în ADN al nucleilor este de obicei mărit, fără a fi în raport cu gradul de diferențiere celulară (Dallenbach — 1969).

Conținutul în ARN este crescut și diferă cantitativ în diversele zone ale tumorii.

Conținutul în mucine sau glicogen este paralel cu gradul de diferențiere celulară, oscilînd în cadrul aceleiași tumori și chiar al aceleiași glande carcinomatoase. În adenocarcinomul matur se păstrează localizarea apicală a mucoidelor acide (ca în endometrul normal). Acest fapt poate constitui un criteriu de diagnostic diferențial față de carcinomul endocervical în care mucina este împrăștiată în toată citoplasma celulei. Dealtfel, în mod normal mucoidele din epiteliul endometrial se deosebesc cantitativ și calitativ histochimic de mucoidele glandelor cervicale. Mucina din lumenul glandelor din adenocarcinomul de endometru nu este metacromatică datorită pierderii grupei acide, fapt care o diferențiază de mucina extracelulară dintr-un endometru necarcinomatos (Dallenbach — 1969).

În stroma adenocarcinomului de endometru lipidele și colesterolul sînt în cantități crescute datorită, probabil, înmagazinării în celulele scvamoase din stromă. Dallenbach a găsit celule spumoase în 25% din cazurile de adenocarcinom de endometru nematur, în 38% din carcinoamele mature și în 43% din adenoacantoame.

Pfleiderer (1969) crede că nu există o modificare enzimatică caracteristică pentru adenocarcinomul de endometru și că variațiile întîlnite sînt în funcție de vîrsta pacientelor.

LEZIUNI ASOCIATE CARCINOMULUI DE ENDOMETRU

Carcinomul de endometru este adesea asociat cu alte afecțiuni ginecologice sau de altă natură. Unele dintre acestea au drept factor favorizant același stimul hormonal — estrogenii — altele sînt probabil coincidențe.

William Davis jr. (1964) a prezentat o foarte interesantă statistică a leziunilor și/sau bolilor asociate pe studiul a 525 cazuri de carcinom de endometru, observate într-un interval de

Scanned with OKEN Scanner

30 de ani (1932—1961). Redăm cîteva dintre cifrele acestui autor: miom uterin 147 cazuri, adenomioză uterină 108, leziuni inflamatorii pelvine 73, metaplazie scvamoasă cervix 40, endometrioză 36, polip de endometru 22, fibrom de ovar 12, chist seros ovar 9, polip endocervical 9, carcinom ovar 7, tumoră Brenner ovar 2, chist dermoid de ovar 2, tecom ovar 1.

Din aceste cifre reiese că una dintre cele mai importante „coincidenţe" este aceea cu miomul uterin. În literatura mai recentă este amintită tot mai des această problemă, dar explicaţiile nu sînt unitare. Cullen (1909) stabileşte coexistenţa celor două leziuni, dar Frankl, Norris şi Vogt cred că această coexistenţă este numai o coincidenţă (cit. László şi Gaal — 1969).

Cifrele care reprezintă asocierea celor două leziuni sînt foarte diferite după diverşii autori: Meigs (1929) raportează asocierea în 20,8%, Falls (1948) în 14%, Váczy (1960) găseşte cancerul de endometru în 4,7% din cazurile de miom, iar miomul este semnalat în 24,4% din cazurile de carcinom de endometru. Cullen, Noble şi Meigs au observat că în uterul nemiomatos se dezvoltă mai adesea carcinomul de col, pe cînd carcinomul de endometru este frecvent întîlnit în uterul miomatos. Noble are o experienţă pe 2 274 cazuri şi conchide că prezenţa miomului predispune la cancer de endometrul Novak este pentru aceeaşi idee dar nu în totalitate şi susţine că această predispoziţie se referă exclusiv la cazurile de miom submucos în care ulceraţiile frecvente şi inflamaţia endometrului favorizează apariţia cancerului de endometru.

Váczy (1960) notează că miomul din cazurile de cancer de endometru se însoţeşte şi de leziuni de endometrioză şi crede că ar exista o relaţie între aceste trei leziuni. Cu toate aceste date, se consideră totuşi o „coincidenţă" incidenţa acestor leziuni. Faptul trebuie însă reţinut de către clinicieni, deoarece **sîngerarea la menopauză în prezenţa unui uter miomatos trebuie să îndrepte atenţia şi asupra stării endometrului, aşa cum prezenţa unei tumori funcţionale de ovar impune controlul mucoasei uterine sau prezenţa unui cancer de endometru obligă la controlul ovarelor.**

O altă leziune frecvent asociată este endometrioza prezentă în muşchiul uterin. Aspectele histologice pot fi de endometrioză fără degenerare neoplazică sau de adenocarcinom dezvoltat pe adenomioză. Acest ultim aspect a fost raportat mai rar. Höppner (1931), Hanser (1936), Vogt şi Elsmer (1951) au cîteva aseme-

Scanned with OKEN Scanner

nea observaţii. Colman şi Rosenthal au un astfel de caz, Kumar şi Anderson au raportat încă unul, Dockerty (1951) are două cazuri, iar Green unul singur. O observaţie mai nouă este aceea prezentată de Winkelman şi R. Robinson (1966) în care autorii cred că leziunea neoplazică pe fond de adenomioză ar putea fi efectul acţiunii estrogenilor.

Încă o leziune frecvent asociată cu cancerul de endometru este polipul de endometru apărut la menopauză. Această asociere este semnalată de Peterson şi Novak (1956) în 15% din cancerele de endometru la menopauză. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu polipii benigni malignizaţi secundar şi cu carcinomul polipoid de endometru. Examinarea bazei polipului stabileşte diagnosticul: dacă baza este intactă, este vorba de o transformare neoplazică a unui polip. Dacă baza este degenerată, este vorba de un carcinom polipoid de endometru.

Cancerul de endometru mai poate coexista cu o tuberculoză, o hematometrie sau o piometrie. Toate aceste leziuni pot masca leziunea neoplazică. Au mai fost observate carcinoame de endometru coexistînd cu piometrii senile.

În afara acestor leziuni asociate citate, am considerat util să cercetăm modificările histologice din stricta vecinătate a neoplaziei. În acest sens notăm, în afara infiltraţiilor limfoplasmocitare din stroma carcinomului şi miometrului de vecinătate, prezenţa în cîteva din cazurile noastre, a mase omogene, nedelimitate, colorate în roz-gălbui cu hematoxilin eozină şi Van Gieson, pe care le-am interpretat ca avînd structură hialină şi amiloidă. Aceste infiltraţii erau plasate în vecinătatea structurilor neoplazice endometriale şi prezentau cîmpuri de extensie variabilă spre miometru.

O altă leziune observată de noi în 2 din cazurile studiate a fost aceea a unei intense distrofii musculare plasată de asemenea în apropierea procesului tumoral endometrial. În aceste cazuri, celulele musculare erau transformate în celule mari, clare, rotunde, ovalare sau poligonale, cu caracter pseudoepitelial şi dispuse în cuiburi sau travee. Nucleii acestor celule nu prezentau modificări deosebite. Am interpretat aceste modificări musculare drept modificări distrofice ale miometrului induse de procesul neoplazic endometrial.

Scanned with OKEN Scanner

Gradarea și stadierea carcinomului de endometru

Gradarea carcinomului de endometru este utilă pentru aprecierea prognosticului și tratamentului. Schemele propuse și utilizate de autorii care au prezentat statistici pot fi împărțite în: gradări histologice și stadieri morfoclinice.

Gradarea histologică cea mai cunoscută este gradarea de tip Broders care la nivelul endometrului, este asemănătoare cu gradarea neoplaziilor din alte localizări și anume: gr. 1 = 25% celule nediferențiate, gr. 2 = 50% celule nediferențiate, gr. 3 = 75% celule nediferențiate, gr. 4. = 100% celule nediferențiate. Aprecierile la % se fac pe cîmpuri microscopice cu numărarea tuturor celulelor dintr-un cîmp. Aprecierea la % trebuie făcută pe un număr mare de celule, deci pe mai multe cîmpuri microscopice.

Mai numeroase sînt clasificările stadiale. Redăm cîteva dintre acestea.

Clasificarea F. I. O. G. stabilită în 1961:

st. 1 = cancer la nivelul corpului uterin;
st. 2 = cancer la nivelul corpului și colului uterin;
st. 3 = cancer extins în afara corpului dar nu dincolo de pelvis;
st. 4 = cancerul a depășit pelvisul.

Clasificarea Colegiului american de obstetrică și ginecologie — este identică cu cele anterioare.

Kottmeier (1963) împarte stadiul 1 în două faze: operabil și inoperabil.

J. D. Truskett, W. C. Constable (1968), într-un studiu pe 207 cazuri de cancer de endometru uzează de aceeași clasificare, cu diferența că ei țin seama și de stadiul 0 în care există suspiciuni histologice de malignitate, dar neprobate.

Clasificarea U. I. C. C. (1968):

st. I A = tumora a cuprins endometrul;
st. I B = tumora a invadat superficial și miometrul;
st. I C = tumora a invadat diferite straturi din miometru;
st. II = tumora invadează colul uterin (T_2);
st. III = tumora se extinde în afara corpului uterin dar rămîne în interiorul pelvisului (T_3) 2 substadii;
st. III A = tumora s-a extins la un singur ovar a cărui capsulă este păstrată;
st. III B = tumora a pătruns miometrul în întregime trecînd spre peritoneu;

Scanned with OKEN Scanner

st. IV = tumora a cuprins pelvisul sau a invadat mucoasa vezicală sau rectală (T_4).

Evoluția carcinomului de endometru

Extensia carcinomului de endometru se face pe 3 căi obișnuite de generalizare: limfatică, din aproape în aproape și hematică.

Calea cea mai solicitată este calea limfatică. Se cunoaște faptul că drenajul limfatic al uterului se face către trei trunchiuri principale: limfaticele din doimea superioară a uterului merg pe traiectul vaselor ovarului cu drenaj direct în ganglionii aortici, limfaticele fundului uterin merg pe ligamentul rotund la ganglionii inghinali profunzi și superficiali, iar porțiunea mijlocie și inferioară a uterului, colul și parametrele sînt drenate către ganglionii obturatori, iliaci și hipogastrici. După Henriksen (1950) în cazul cancerului de corp uterin ganglionii pelvini sînt invadați în 15% din cazuri, iar ganglionii inghinali în 1—41%. Această sistematizare este importantă, deoarece ea demonstrează pe segmente cît de încărcată este rețeaua limfatică în prezența unui cancer de endometru. Spre exemplu, invadarea neoplazică a ganglionilor inghinali se face pe cale retrogradă prin preaplinul rețelei de drenaj sau printr-un obstacol în exfolierea prin col, existent în cazurile de stenoză de col, sinechii uterine sau miom submucos.

Din acest motiv, 90% din pacientele cu metastaze în ganglionii pelvini prezintă metastaze la distanță. Uneori evoluția neoplaziei pe cale limfatică sare un baraj ganglionar, metastazele fixîndu-se în următoarea etapă. Așa se explică de ce Henriksen, pe materialul necroptic, a găsit metastaze în ganglionii paraaortici, fără ca limfaticele regionale să fie prinse. Au fost identificate metastaze postoperatorii în ganglionii limfatici pelvini în 20% din cazuri de către Randall (1951), în 28% de Javert (1963), în 18% de Brunschwig și Murphy (1954), în 24% de Liu și Meigs (1955), după ce se efectuase histerectomia totală. Metastazele la distanță se dezvoltă totuși într-un interval de timp mai lung în cancerul de corp comparativ cu neoplasmul de col uterin.

Trompa este adesea afectată de procesul neoplazic, fie pe cale limfatică fie prin contiguitate, dacă tumora de endometru

Scanned with OKEN Scanner

este situată spre coarnele uterului. Celulele neoplazice se implantează în mucoasa tubei și simulează uneori un cancer primar de trompă (Sampson — 1934). Studii detaliate asupra acestei probleme au fost făcute de Philipp și Huber (1939), Rauschen (1939) și Treite (1940), iar rezultatele lor arată că este necesară o cercetare atentă a stării limfaticelor dintre corp și trompă.

Ovarul este sediul frecvent al metastazelor plecate de la un cancer de endometru, extensia făcîndu-se fie pe cale limfatică, fie prin contiguitate, pe cale tubară. Leziunea poate fi uni- sau bilaterală, superficială sau profundă și uneori atît de asemănătoare cu cancerul endometrial, încît aproape nu se mai poate diferenția de tumora primitivă. Nodulii metastatici pot fi de dimensiuni microscopice sau pot înlocui total parenchimul ovarian. Metastazele de pe suprafața ovarului apar ca mici granulații albicioase, dure, compacte. Dacă procesul neoplazic se extinde și asupra peritoneului, ovarul cu țesuturile din jur se îngroașă, devin cartonoase, anexa se fixează și în cele din urmă apare ascita neoplazică. După datele lui Novak (1956), Haines și Taylor (1947), Barns (1914) etc., metastazele ovariene se întîlnesc în 5% din carcinoamele de endometru.

Metastazele vaginale se găsesc în aproximativ 10% din cazuri, uneori după ce s-a făcut histerectomia totală. Ele apar fie prin implantarea celulelor neoplazice provenite din uter sau pe cale limfatică.

Alte localizări întrunesc următoarele cifre: rectul 10%, ficatul 28,5%, peritoneul 27%, pulmonul 30%, pleura și suprarenala 8%. Sînt de notat recidivele tumorii pe cicatricea de histerectomie (bontul vaginal).

E. W. Davis (1964) avînd o experiență pe 525 cazuri de cancer de endometru, a raportat următoarele cifre privitoare la extensia carcinomului în cazurile sale: tumoră limitată la endometru 18,1%, invazia miometrului 56,5%, extensia în organe 16,7%, metastaze în ganglionii limfatici 5,6%, extensia pe cale hematogenă 3,1%.

Prognosticul și supraviețuirea în carcinomul de endometru

Prognosticul carcinomului de endometru poate fi apreciat în legătură cu supraviețuirea bolnavelor pînă sau după 5 ani

Scanned with OKEN Scanner

de la descoperirea tumorii sau aplicarea tratamentului. El a fost studiat în funcție de paritate, vîrstă, stadiul tumorii, gradare histologică, aspect histologic, extinderea bolii sau tratamentul aplicat.

Paritatea. S. Sall și col. (1970), din observațiile culese din literatură, afirmă că în general carcinomul de endometru se întîlnește în 42% la femei nulipare și numai în 17% la multipare. După opinia lui I. J. Dunn și J. T. Bradbury (1967) acest fapt s-ar datora fie unor tulburări metabolice fie, mai ales, dezordinilor endocrine.

Vîrsta. Într-un studiu pe 348 cazuri de carcinom de endometru, H. C. Frick și col. (1973) notează că din acest număr de bolnave 230 au supraviețuit peste 5 ani de la operație. Redăm cîteva cifre semnificative:

— între 40—49 ani au fost 51 cazuri și au supraviețuit 45 = 82,2%
— între 50—59 ani au fost 105 cazuri și au supraviețuit 86 = 81,9%
— între 60—69 ani au fost 123 cazuri și au supraviețuit 70 = 56,9%
— între 70—79 ani au fost 51 cazuri și au supraviețuit 22 = 43,1%

Rezultă că cele mai numeroase cazuri au fost între 60—69 ani iar cea mai mare supraviețuire este între 40—49 ani.

În lucrarea lui Sall și col. (1970) se notează că șansele de supraviețuire descresc cu cît se înaintează în vîrstă. Autorii susțin că neoplazia apărută în primii ani de postmenopauză se însoțește de o supraviețuire de peste 5 ani în 75%. Cifrele de supraviețuire scad însă vizibil în menopauza înaintată.

Stadierea tumorii. Stadiul în care este surprinsă tumora este un factor foarte important în aprecierea prognosticului acesteia. Afirmația este susținută de cîteva statistici mari. Astfel, C. T. Javert și col. (1963) pe 610 cazuri de carcinom de endometru stabilesc că supraviețuirea peste 5 ani după operație a fost următoarea:

st. I — 470 cazuri — supraviețuire 77,0%;
st. II — 105 cazuri — supraviețuire 17,2%;
stadiu necunoscut — 35 cazuri — supraaviețuire 5,7%.

Statistica lui H. C. Frick și col. (1973) pe 348 de cazuri este foarte documentată:

st. I a — 195 cazuri, supraviețuire peste 5 ani — 159 cazuri — 81,5%;

st. I b — 66 cazuri, supraviețuire peste 5 ani — 47 cazuri — 71,2%;

Scanned with OKEN Scanner

st. II — 22 cazuri, supravieţuire peste 5 ani — 8 cazuri — 36,8%

st. III — 34 cazuri, supravieţuire peste 5 ani — 15 cazuri — 44,1%

st. IV — 31 cazuri, supravieţuire peste 5 ani — 1 caz — 3,2%

Wade M. E., Kohorn E. J., Morris J. (1967) găsesc o diferenţă de supravieţuire peste 5 ani de la 84,3% în st. I la 42,3% în st. III.

Un factor important în aprecierea prognosticului este gradul de pătrundere a miometrului de către procesul neoplazic. Autorii amintiţi mai sus găsesc 92% supravieţuiri la neoplasmele fără pătrunderea miometrului şi 75% după invazia acestuia.

Invazia colului uterin de către procesul neoplazic scade prognosticul de supravieţuire la 50%. Tot din statisticile lui H. C. Frick (1973) prezentăm cîteva date privitoare la pătrunderea miometrului:

— tumora nu se vede — 48 cazuri — supravieţuire peste 5 ani — 44;

— tumora este la marginea endometrului — 63 cazuri — supravieţuire peste 5 ani — 50;

— tumora este localizată superficial — 101 cazuri — supravieţuire peste 5 ani 78;

— tumora ocupă 2/3 din muşchi — 45 cazuri — supravieţuire peste 5 ani — 33;

— tumora ocupă tot muşchiul — 42 cazuri — supravieţuire peste 5 ani — 19.

Gradarea tumorii demonstrează că neoplasmele diferenţiate au cifre mari de supravieţuire la 5 ani de la operaţie, spre deosebire de carcinoamele anaplazice la care mortalitatea este impresionantă:

gr. I (adenocarcinom diferenţiat) 178 cazuri, supravieţuire peste 5 ani — 161;

gr. II (adenocarcinom diferenţiat) 52 cazuri, supravieţuire peste 5 ani — 33;

gr. III (adenocarcinom diferenţiat) 22 cazuri, supravieţuire peste 5 ani — 12.

(din statistica lui H. C. Frick — 1973).

Clasificarea histologică a carcinomului de endometru ne oferă indicaţii de malignitate tot în legătură cu supravieţuirea peste

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 52

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Carcinom endometrial cu celule clare.

Fig. 53

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Leziuni de vecinătate : depozite de hialin și amiloid.

Scanned with OKEN Scanner

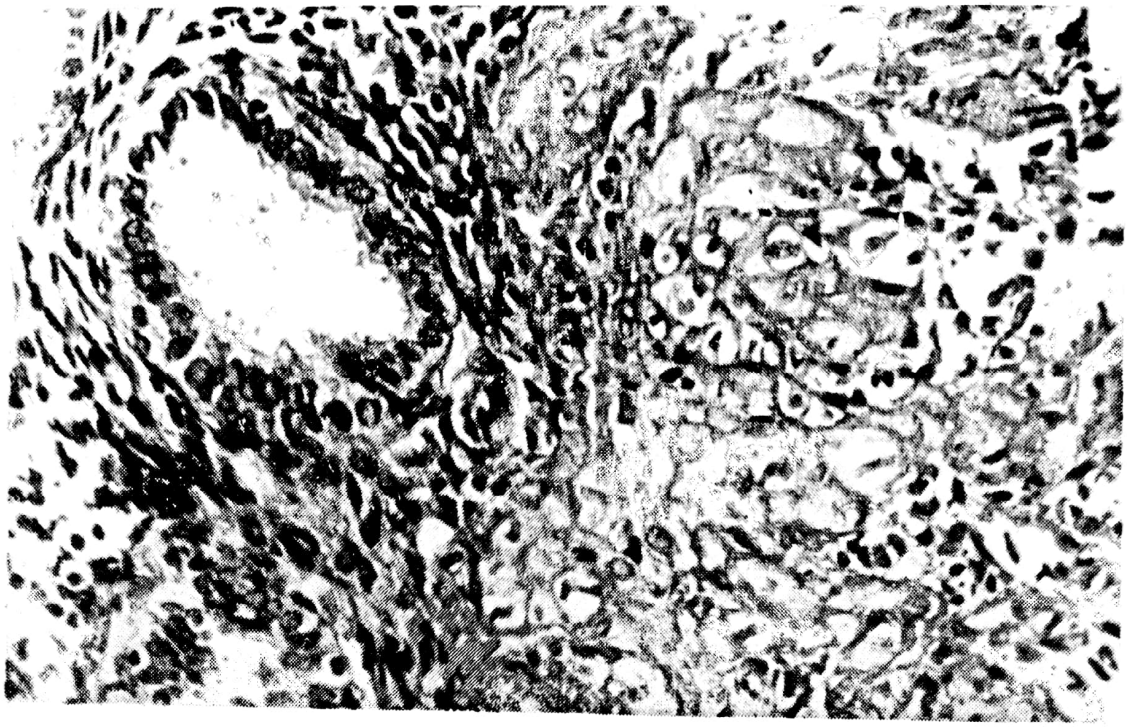


Fig. 54

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Leziuni de vecinătate : distrofii musculare.

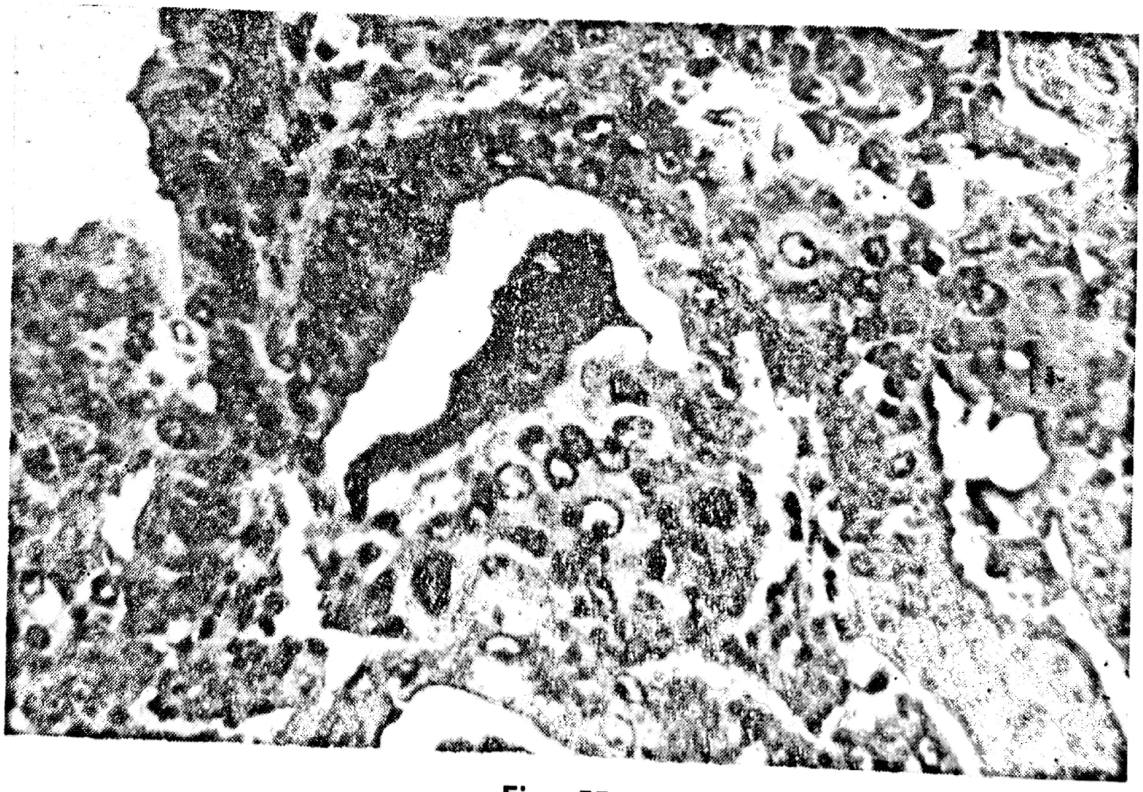


Fig. 55

oc. 5 ×, ob. 7, col. H.E.
Leziuni de vecinătate : distrofii musculare (detaliu)

Scanned with OKEN Scanner

5 ani. Reproducem două din statisticile mari din ultimii ani. E. W. Davis jr. (1964), din studiul a 525 cazuri de carcinom de endometru stabileşte următoarele forme histologice şi supravieţuirea peste 5 ani după aplicarea tratamentului:

— adenocarcinon — 398 cazuri — supravieţuire 42%;
— adenoacantom — 72 cazuri — supravieţuire 42%;
— adenom malign — 40 cazuri — supravieţuire 70%;
— polip endometrial malign. — 15 cazuri — supravieţuire 69%.

Alan B. P., Ng (1968), pe 280 carcinoame de endometru, notează supravieţuirea peste 5 ani în diversele forme histologice după cum urmează: adenocarcinom în 72%, adenoacantom în 71%, carcinom cu celule clare în 50%, carcinom mixt în 33,3%.

Concluzia este evidentă: adenomul malign şi polipul de endometru malign sînt de un prognostic mai bun comparativ cu carcinomul cu celule clare sau carcinomul mixt care au un indice crescut de malignitate.

Allan Jay Levine (1969), pornind de la ideea că un epiteliu glandular tumoral bine diferenţiat păstrează proprietăţile ţesutului normal, afirmă că un adenocarcinom de endometru poate produce mucină ca şi un endometru normal şi că două sau mai multe adenocarcinoame de endometru pot fi histologic asemănătoare, dar histochimic diferite, deoarece unul poate fi secretant de mucină iar al doilea poate fi nesecretant. Autorul a studiat 336 adenocarcinoame de endometru la care a făcut în mod curent, pe secţiunile microscopice, două colorăţii: hematoxilină eozină şi mucicarmin. Acest studiu i-a permis să aprecieze prognosticul în funcţie de aspectul coloraţiei.

În ce priveşte prognosticul carcinomului de endometru în legătură cu *tratamentul* aplicat (chirurgical, chirurgical şi radioterapic preoperator sau numai radioterapic), din analiza statisticilor pe un număr mare de cazuri a reieşit faptul că tratamenul chirurgical singur sau chirurgical precedat de radioterapie dau cifre de supravieţuire peste 5 ani aproape asemănătoare. Convingătoare în acest sens sînt statisticile lui J. D. Truskett şi W. C. Constable (1968) pe 207 cazuri urmărite, statistica lui C. T. Javert şi E. L. Reuning (1963) pe 610 cazuri de cancer de endometru, precum şi statistica lui H. C. Frick şi col. (1973) pe 261 cazuri, statistică pe care o redăm integral.

Scanned with OKEN Scanner

Total			Trat. chirurgic.		Trat.chirurgic. + Radiol.		Trat. radiol.	
gr.	nr.	suprav. 5 ani%	nr.	suprav. 5 ani%	nr.	suprav. 5 ani%	nr.	suprav. 5 ani%
I	187	86,1	88	88,6	86	90,6	9	55,5
II	52	63,4	10	70,0	36	69,4	6	—
III	22	54,5	5	60,0	14	66,6	3	—
Total	261	78,9	103	85,4	136	82,0	18	33,3

Nu putem încheia acest subcapitol fără a aminti cîteva cuvinte despre extinderea carcinomului de endometru dincolo de uter și supraviețuirea peste 5 ani. Redăm cîteva date tot din statisticile lui H. C. Frick și col. (1973). Ținem să subliniem că am utilizat foarte mult datele acestui autor pentru faptul că sînt rezultatul unei experiențe pe un număr mare de cazuri și pentru că lucrarea este recentă, concepută în lumina ultimelor opinii.

Bolnave în st. III

Extindere	Total	Suprav. 5 ani	Decese
Ovar unilateral	10	8	1
Ovar bilateral	3	2	1
Ovar + peritoneu	2	—	2
Trompă	6	2	3
Trompă + ovar	3	—	3
Parametre	3	1	2
Ganglioni pelvini	3	1	2
Ganglioni + peritoneu	2	—	2
Peritoneu pelvin	2	1	1

Sintetizînd toate datele prezentate pînă aici, se poate considera că prognosticul cancerului de endometru este mai bun la persoane de vîrstă mai tînără, este favorabil în stadiul zero, invazia miometrului și a colului constituie factori deosebiți de gravitate, formele tumorale diferențiate dau mai multe supraviețuiri, iar ca aspect histologic cele mai puțin maligne sînt

Scanned with OKEN Scanner

„adenomul malign" și polipul degenerat, iar cele maligne sînt carcinomul cu celule clare și carcinomul mixt.

Tratamentul chirurgical singur și chirurgical precedat de radioterapie au cifre similare de supraviețuire după 5 ani.

Tratamentul carcinomului de endometru

Terapia carcinomului de endometru nu s-a schimbat prea mult în ultimii 16—20 ani și astăzi folosindu-se cam aceleași metode (chirurgicale, radioterapice și hormonale). Preferințele și diferitele combinații care se fac între aceste metode sînt extrem de variate. Diferiții autori susțin o metodă sau alta, după cum au obținut rezultate în seriile de bolnave cu carcinom de endometru pe care le-au tratat. În general există unele controverse între ginecologi și radioterapeuți asupra rolului pe care îl joacă radioterapia în tratamentul cancerului de corp uterin. Metoda cea mai bună se pare că este individualizarea tratamentului la caz, fiecare bolnavă și fiecare tumoră avînd particularitățile sale. Este foarte greu de apreciat care metodă este cea mai bună după criteriul supraviețuirii peste 5 ani, știindu-se că aceasta depinde nu numai de terapia administrată ci și de vîrsta bolnavei, gradul de pătrundere în miometru și gradul de diferențiere a tumorii. Pentru o interpretare corectă ar trebui ca toate aceste elemente să fie studiate în egală măsură.

Se pare, totuși, că tratamentul combinat chirurgical și radioterapic dă procentul cel mai ridicat de supraviețuire, folosirea izolată a acestor două metode fiind tot mai puțin acceptată. Cei mai mulți autori au constatat că metoda combinată evită în special apariția metastazelor vaginale. Astfel, Gusberg și col. (1964), pe o statistică de 518 cazuri, arată că la cazurile tratate numai chirurgical recidivele vaginale au fost în proporție de 14,6%, la cele tratate numai cu iradiere recidivele au fost întîlnite în 13,8%, iar prin metoda combinată procentul a fost de numai 4,5%. Rutledge și col. (1958) găsesc că recidivele vaginale sînt în adevăr considerabil reduse prin administrarea intrauterină și intravaginală de radium preoperator. Mai recent Boronow (1969) confirmă datele de mai sus. Silverberg și De Giorgi (1974) au urmărit o serie de 116 cazuri de carcinom de endometru st. I histerectomizate, cu și fără radioterapie preoperatorie. În aceste serii supraviețuirea a fost ușor, dar nu semnificativ, crescută

Scanned with OKEN Scanner

în grupul cu iradiere preoperatorie. Supraviețuirea rămîne aproape neschimbată dacă post iradiere se sterilizează uterul sau tumora rămîne limitată la endometru, dar este mult scăzută dacă miometrul este infiltrat tumoral.

Gusberg (1964) arată că și supraviețuirea peste 5 ani este diferită cu cele două tehnici folosite. În această idee redăm următoarea statistică:

trat. chirurgical	röentgenterap. + chirurgie
st. I = 81,2%	86,7%
st. II = 56,8%	71,4%
st. III = 25,7%	49,1%
st. IV = 7,7%	

Autorii recomandă limfadenectomia numai în stadiul III al tumorii.

Nolan și col. (1967) raportează că cele mai bune rezultate au fost obținute la pacientele la care s-a administrat radium preoperator, chiar în cazurile cu atipii microscopice sau cu utere mari la examenul macroscopic. Datele lui Boutselis și col. (1963) și Beck și col. (1964) dețin, dimpotrivă, o supraviețuire peste 5 ani mai bună cu tratamentul chirurgical singur (82,3%), în timp ce cu metoda combinată rezultatele sînt mai slabe (74,11% și respectiv 73,7%).

Deoarece datele din literatură sînt extrem de variate, redăm cifrele maxime și minime de supraviețuire peste 5 ani obținute cu cele trei metode de tratament folosite curent în cancerul de endometru:

— chirurgie simplă — 94,1% (Johnson — 1958) — 47,4% (Lecutio — 1952);

— iradiere + chirurgie — 89,2% (McLennan — 1960) — 31,5% (Beccham — 1957);

— iradiere simplă — 83,2% (Strau — 1959) — 13% (Beccham — 1957).

Vongtama și col. (1970), pe 497 cazuri au folosit metoda combinată, iradierea fiind aplicată sub formă de radium intracavitar, intravaginal și iradiere pelvină externă. Autorii conchid că prognosticul este direct proporțional cu diferențierea tumorii și invazia miometrului. Autorii au constatat totuși o îmbunătățire a procentajului de supraviețuire și în tumorile slab diferențiate la care se aplicase și iradiere, iar global au semnalat o scădere a recidivelor.

Scanned with OKEN Scanner

Graham J. (1971) a studiat trei serii de cazuri cu cancer de endometru; o serie tratată numai chirurgical, a doua care a primit preoperator radium intracavitar și a treia căreia i s-a aplicat radium vaginal postoperator. Cele mai bune rezultate s-au obținut la bolnavele la care s-a aplicat și radiumterapie.

Frick și col. (1973) au folosit, la un număr de 348 cazuri, trei metode de tratament după o selecție prealabilă a cazurilor:

1. histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și colpectomie 1/3 superioară la bolnavele cu uter mic, carcinom de endometru bine diferențiat și penetrație redusă a miometrului;

2. radium preoperator după procedeul Heyman la bolnavele cu uter mare (diametrul 8 cm) cu extinderea tumorii la col și cu anaplazie de gr. III. La aceste cazuri histerectomia a fost practicată imediat sau la șase săptămîni după iradiere. Autorii sînt de părere că histerectomia executată imediat după radium este mai avantajoasă atît pentru operator cît și pentru bolnavă, deoarece evită o spitalizare îndelungată și nu permite fibrozarea parametrelor așa cum se întîmplă la 4—6 săptămîni de la iradiere;

3. iradierea postoperatorie cu supravoltaj s-a aplicat la bolnavele la care miometrul a fost invadat mai mult de 1/3, s-au găsit metastaze în ganglioni, organele din pelvis și peritoneu sau tumora era de gr. III de anaplazie. În această situație au fost administrați 4 000 r pe pelvis anterior și posterior la distanță de 4—5 săptămîni de la operație. Autorii ajung la concluzia că metoda cu cele mai bune rezultate este aceea în care actul chirurgical este precedat de radium și urmat de raze X. Ei susțin că razele X preoperator trebuie aplicate numai la femeile care au utere cu diametrul peste 10 cm.

Verhaege și col. (1971) propun o altă schemă de tratament: 1. chirurgie simplă (histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și colpectomie parțială) în st. T_0 și T_{1a}, T_2) curieterapie preoperator. În st. T_{1b}, T_2 aplicații de radium intracavitar urmate de histerectomie radicală, iar în st. T_2 se mai adaugă o sondă cervico-istmică pentru a steriliza colul, urmată de operație Wertheim și limfadenectomie pelvină. Autorii mai recomandă:

— curieterapie singură la bolnavele cu st. T_0 și T_{1a} — inoperabile de cauză medicală;

— curieterapie singură sau asociată cu cobaltoterapie la bolnavele în st. T_{1b};

Scanned with OKEN Scanner

— în T_3 curieterapie + cobalt extern;

— în T_4 cobaltoterapie + curieterapie dacă este posibil. La această ultimă categorie se asociază şi un tratament hormonal.

La cazurile cu recidive sau metastaze se recomandă curieterapia dacă localizarea este vaginală şi tratamentul hormonal în toate celelalte localizări. După opinia acestor autori, radioterapia în cavitatea uterină are calitatea de a distruge celulele tumorale şi deci a reduce posibilitatea unei diseminări, evită în mare măsură apariţia recidivelor vaginale, obliterează traiectele de diseminare a tumorii, reducînd astfel posibilitatea dezvoltării retrograde a acesteia.

Concluzia la care a ajuns majoritatea autorilor este aceea că metoda principală de tratament în cancerul de endometru este metoda chirurgicală, iar radioterapia completează această metodă.

Operaţia este relativ simplă, mortalitatea nu este mai ridicată faţă de alte intervenţii, leziunea rămîne multă vreme localizată numai la uter; de aceea mulţi autori afirmă că operaţia Wertheim nu este indicată decît în st. II şi III ale tumorii.

Pe de altă parte, radiorezistenţa este destul de ridicată în cancerul de endometru, ajungînd după unii autori pînă la 75%. Această particularitate nu poate fi detectată prin nici o metodă. După radiumterapie s-a constatat că rămîn cîmpuri celulare cu vitalitatea păstrată, în special în zonele din jurul coarnelor uterine. Aplicaţiile de radium (Del Regato şi col. — 1972) preoperator ar da o supravieţuire peste 5 ani în 83% din cazuri.

În ceea ce priveşte materialul nostru, în toate cele 124 de cazuri de neoplasm de corp uterin a fost executată intervenţia chirurgicală (histerectomie totală sau Wertheim) şi în cele mai multe cazuri s-a aplicat şi roentgenterapie postoperator. Dintre acestea, 69 de cazuri au fost urmărite prin corespondenţă. Toate bolnavele operate în intervalul 1953—1964 nu au răspuns. Începînd din 1964, 30 de paciente nu au răspuns şi nu au mai putut fi urmărite în cele mai multe cazuri prin schimbarea de domiciliu, dar 19 au răspuns la controlul nostru şi se simţeau bine (1 la 10 ani, 1 la 7 ani, 1 la 5 ani şi 1 la 4 ani, 6 la 3 ani, una la 2 ani, 2 la un an şi 6 în acelaşi an). În acest interval au decedat 4 bolnave, iar una prezenta probabil metastaze pulmonare.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL HORMONAL AL CARCINOMULUI DE ENDOMETRU

Faptul că estrogenii secretați în exces sau în cantitate mică dar în mod continuu ocupă un loc de frunte în etiologia carcinomului de endometru, a determinat pe unii autori să încerce o terapie cu antagoniști ai acestor hormoni, adică cu progesteron sau cu progestative de sinteză. În plus, datele experimentale pe animale au arătat că hiperplazia de endometru tratată cu progesteron regresează. Dacă se administrează concomitent estrogeni și progesteron, hiperplazia nu se mai produce. Progestativele de sinteză administrate la iepuroaică inhibă carcinogeneza și produce o regresiune a cancerului deja existent (Griffiths și col. — 1963). Hertig și col. (1955) au obținut o regresiune rapidă a hiperplaziei de endometru la hamsteri prin administrarea de progesteron. Kistner (1959), Kelly și Baker (1961) și mulți alți autori au arătat că progesteronul sintetic determină o regresiune marcată a hiperplaziei adenomatoase sau a carcinomului in situ. Această regresie se datorește unor modificări importante care au loc atît la nivelul glandelor cît și la nivelul stromei. Astfel, deși glanda în totalitate își păstrează aspectul chistic și adenomatos, celulele glandulare apar însă inactive, devin cuboidale și au un aspect de epuizare funcțională. Glandele profunde sînt atrofice.

Citoplasma celulelor crește cantitativ, devine eozinofilă și prezintă granulații. Mitozele nucleare sînt considerabil scăzute. Stroma endometrului se decidualizează și se fibrozează. În totalitate, endometrul devine mai subțire. J. de Brux și col. (1973) au folosit medroxiprogesteron la femeile cu hiperplazie adenomatoasă și la cele cu cancer „in situ" și au constatat modificări regresive la nivelul glandelor și al stromei. Anderson (1965) a observat după aplicarea aceluiași tratament o scădere a infecțiilor secundare, a leziunilor necrotice și o reducere a sîngerărilor și secreților. După un tratament îndelungat se obține o necroză a tumorii sau a endometrului cu excepția zonelor din jurul coarnelor uterine. Acest lucru este foarte important, deoarece se admite că punctul de plecare al cancerului de endometru este tocmai această zonă a cavității uterine.

O leziune necrotică asemănătoare cu aceea descrisă mai sus, sau poate chiar mai intensă, a fost observată în cazurile în care progesteronul fusese administrat sub formă de instilații intrauterine. Truskett (1964), Kistner și col. (1964) folosesc sub această

Scanned with OKEN Scanner

formă ethynodiol acetat și medroxiprogesteron acetat. La toate cazurile tratate astfel au constatat necroza tumorii sau a endometrului. Autorii presupun că progestativele acționează direct asupra celulelor tumorale.

Nordqvist (1969), în culturile de celule neoplazice endometriale la care a adăugat progesteron, a constatat o reducere a ADN și ARN. El crede că progestativele ar acționa asupra sintezei de ADN nuclear.

Deși mecanismul de acțiune nu este încă precizat, este admisă totuși acțiunea directă a progesteronului asupra celulelor endometrului. Acestea se modifică ca structură, se necrozează și efectul este cu atît mai accentuat cu cît concentrația de progesteron este mai mare. De asemenea se mai admite că progesteronul ar avea un efect favorabil în tratamentul carcinomului de endometru printr-o acțiune de blocare a hipofizei. Sherman și Woolf (1966) cred că 17-alfa-hidroxiprogesteron-caproat suprimă producerea de LH de către hipofiză. Ipoteza nu a fost confirmată de alți autori (Varga și Henriksen — 1963).

O importanță capitală în tratamentul carcinomului de endometru cu progesteron sau gestagene o constituie doza și perioada de timp a administrării medicamentului. Regresiunea tumorii sau a metastazelor s-a obținut cu doze ridicate administrate pe o perioadă lungă de timp. În felul acesta gestagenele combat hiperestrogenismul și etapa finală a acestuia — carcinogeneza. Dozele administrate variază după autori și după preparat. Preparatele cele mai folosite sînt Dilalutin (17-alfa-hidroxiprogesteron) și Depo-Pravera (medroxy-progesteron acetat). În general gestagenele se administrează în doze de 0,500 g, 2—3 g pe săptămînă în primele 6 săptămîni, apoi în următoarele săptămîni dozele sînt mai scăzute. Kistner și col. (1963) folosesc — în cazurile inoperabile — 17-alfa-hidroxiprogesteron și medroxiprogesteron 3—5 g pe săptămînă ca doză de atac, apoi doze mai mici cîteva săptămîni. Această schemă de tratament asociată cu curieterapia endo-uterină a permis ameliorarea rezultatelor în 1/3 din cazuri. Bonte și col. (1966) folosesc medroxiprogesteron 0,500 g, 1 g pe săptămînă pe cale orală sau intramusculară (administrarea intramusculară este mai activă). După 8—10 săptămîni ei obțin regresiuni totale sau parțiale, dar destul de importante, în 30% din cazuri. La cazurile avansate stadial sau la cele care prezintă metastaze se administrează doze ridicate pe o perioadă lungă sau permanent.

Scanned with OKEN Scanner

Indicațiile tratamentului hormonal sînt următoarele:

I = în scop profilactic;

1. la femeile tinere la care ovulația este absentă sau neregulată;

2. la adolescentele sau la femeile tinere la care se descoperă o hiperplazie glandulo-chistică, anaplazie sau cancer „in situ";

3. la femeile la premenopauză sau menopauză cu hiperplazie de endometru; la aceste femei se administrează ciclic 6—12 luni gestagene. Tratamentul va fi instituit numai după ce s-a exclus, prin examene bioptice repetate, existența unui cancer invaziv.

II = ca adjuvant în tratamentul carcinomului de endometru asociat cu iradierea și chirurgia:

1. gestagen la început, radium intracavitar și operație radicală după 3—4 săptămîni;

2. în cancerul extins în afara uterului: chirurgie radicală lărgită, raze X și gestageni.

III = la cazurile cu unele contraindicații operatorii (vîrstă înaintată, diabet, obezitate etc.) sau la bolnavele care refuză intervenția. Se asociază cu fizioterapie endouterină sau externă.

IV = în cazurile de cancer de endometru inoperabil, cu metastaze.

Progestativele de sinteză sînt agenți catabolizanți. După administrarea lor se constată o îmbunătățire subiectivă în 70% din cazuri în cancerul diseminat, în sensul unei ameliorări a stării psihice, oprirea hemoragiei, reducerea secrețiilor uterine, cedarea durerii, reducerea de volum a tumorii. Kistner și Baginski (1961) obțin aceste modificări în 25—35% din cazuri. Se pare că rezultatele au fost superioare cînd autorii au folosit medroxiprogesteron acetat. Ameliorările au fost observate la 50% din cazurile tratate.

Mastersohn și col. (1965) au obținut regresiuni în 18% din cazuri cu hidroxiprogesteron. Unii autori au constatat că localizarea endocervicală a neoplaziei este mai sensibilă la acest tratament obținîndu-se regresiuni în 60% din cazurile controlate față de 20% în cazul cancerului de endometru pur. În ce privește metastazele, cele pulmonare răspund favorabil la tratamentul cu gestagene. S-au obținut remisiuni în 27—30% din cazuri față de metastazele pelvine care răspund mai puțin la aceeași medicație. Mai bine decît cele pulmonare răspund metastazele osoase la care se obțin remisiuni în 50% din cazuri. Regresiunea este

Scanned with OKEN Scanner

de cele mai multe ori tranzitorie. După încetarea tratamentului se observă reapariția tumorii primare sau a metastazelor. Pentru acest motiv se recomandă un tratament indefinit (permanent). Mussey și col. (1966) au folosit 1—2 g progestagene pe săptămînă pînă la doza totală de 130 g, fără a obține ameliorări în toate cazurile. Autorii cred că remisiunile se datoresc unei anumite sensibilități a tumorii la hormoni ca și în cazul iradierii. Carcinoamele bine diferențiate și „adenoacantoamele" par să reacționeze bine la gestagene.

De asemenea s-a constatat că la bolnavele diabetice se obțin remanieri în 60% din cazuri față de nediabetice la care remisiunile sînt de 20%. Dacă după un agent gestagen s-a obținut la început o remisiune urmată de recidivă, este bine ca în continuare să se folosească un alt gestagen sau un citostatic. Wall și col. (1964) au folosit citratul de clomifen la bolnavele la care tumora nu a regresat cu 17-alfa-hidroxiprogesteron și au obținut rezultate bune. Sînt autori care afirmă că gestagenele au un efect favorabil și în sensul creșterii radiosensibilității tumorii.

Datele din literatură subliniază în mod evident faptul că gestagenele se folosesc cu precădere la cazurile cu metastaze sau recidive, sau pentru prevenirea acestora.

În tratamentul cu gestagene al diverselor forme de carcinom de endometru nu sînt citate contraindicații, ele neavînd acțiune toxică asupra organelor parenchimatoase sau asupra măduvei osoase.

B) Tumori stromale endometriale

Tumorile stromale endometriale sînt proliferări alcătuite din celule foarte asemănătoare stromei citogene endometriale. Ele au fost denumite diferit de către diverșii autori care le-au studiat, fapt care a adus o oarecare confuzie în acest capitol. O parte dintre aceste „sinonime" sînt: endometrioză stromală, adenomioză stromală, fibromioză, angioblastomatoză, hemangiopericitom, stromatozis, miozită stromală endolimfatică, stromatoză nodulară, endometriom interstițial, sarcom stromatoid al peretelui, sarcom stromal. Variatele denumiri reflectă de fapt opiniile diverșilor autori privind histogeneza acestor tumori.

Prima tumoră stromală diagnosticată microscopic drept „sarcom citogen" a fost prezentată în 1896 de către Aubrray. Do-

Scanned with OKEN Scanner

ran și Lockyen, în 1909, descriu două cazuri de „neoplasm" uterin cu aspect mai particular pe care îl denumesc periteliom, aspect tumoral pe care îl analizează și îl interpretează și Goodall în 1940. În 1966, P. A. Jensen și col. adună din literatură 108 cazuri la care mai adaugă 15 observații selecționate din practica personală. Numeroși alți cercetători au completat apoi observațiile în acest capitol prin prezentarea a 1—2 cazuri personale (V. P. Băltescu și col. — 1967, G. M. Farrow și col. — 1968). Cea mai bogată statistică personală din ultimii ani este aceea publicată de H. J. Norris și H. B. Taylor (1966) pe 53 tumori endometriale stromale. Cu ocazia acestui studiu s-a făcut și puțină ordine în capitolul respectiv.

Acumularea de date în literatura medicală a contribuit la cunoașterea acestei „neoplazii", dar nu la recunoașterea ei în mod unanim. Autorii anglo-saxoni o consideră ca entitate în timp ce autorii francezi și germani aproape o ignorează. Din acest motiv ea este și deosebit plasată în capitolele de patologie : Gögl și Lang (în tratatul lui Kaufmann) o situează între sarcoame, Willis (1953) îi consacră două rînduri, iar Albertini (1955) nu o menționează.

În ce privește denumirile acordate, numeroși autori au subscris pentru termenul de „stromatozis" (Henderson, Symmonds, Norris, Taylor, Gall, Hunter). Norris și Taylor utilizează și denumirea de „tumoră de stromă endometrială". J. de Brux o folosește pe aceea de „mioză stromală", deși i se pare mai logic să denumească proliferarea drept „mezenchim dediferențiat", termen care este mai corect sub raport histogenetic.

Odată cu acumularea de observații în literatură, în acest capitol au început să se diferențieze unele aspecte atît din punct de vedere microscopic, dar mai ales ca prognostic. Astfel, Hunter (1953) și Henderson (1964) au identificat un aspect pe care l-au denumit „mioză stromală endolimfatică". H. J. Norris și H. B. Taylor (1966), în lucrarea lor asupra a 53 tumori stromale endometriale, precizează faptul că se pot distinge 3 forme și anume : mioza stromală nodulară, mioza stromală endolimfatică și sarcomul stromal. Această împărțire o vom utiliza și noi în capitolul de față.

„Stromatozele" se întîlnesc cel mai frecvent în jurul vîrstei de 45 ani, cu extremele între 17—61 ani. În statistica lui Norris și Taylor, din 41 paciente 36 erau caucaziene. Tot din datele lor, din 49 paciente 12 erau în postmenopauză. În ce privește

Scanned with OKEN Scanner

paritatea, din 53 observații 35 erau femei care aveau copii, la 14 nu se cunoștea starea parității și 4 erau necăsătorite.

Din cazurile raportate de P. A. Jensen și col. (1966), vîrsta bolnavelor a fost între 32—75 ani, 1/3 în jur de 50 ani, o pacientă a fost nuligestă, restul de 14 au avut între 1—4 copii.

Din punct de vedere *clinic*, stromatozele prezintă următoarele simptome:

— sîngerări anormale (metroragii) 35 din 53 cazuri în statistica lui Norris și Taylor);

— dureri abdominale și pelvine (11 din 53 cazuri — aceiași autori);

— fără simptome (3 din 53 cazuri).

Uterul apare mărit de volum, globulos, simulînd cel mai adesea un fibrom uterin sau un polip de corp uterin.

Din punct de vedere *macroscopic*, aspectul tumorii variază după cum se referă la una din cele trei posibilități: nodulară, endolimfatică sau sarcomatoasă. În general țesutul tumoral este moale, alb-gălbui, diferit de țesuturile vecine, cu zone necrotice, hemoragice și chistice, cu aspect circumscris, delimitat sau infiltrativ, după caz.

Examenul microscopic prezintă și el unele particularități pentru fiecare dintre cele trei forme.

I. Mioza stromală nodulară apare sub formă de noduli bine delimitați de mărimi diferite, împingînd țesuturile vecine fără a le infiltra, fără a pătrunde în limfatice. Caracterul delimitat al tumorii fac ca prognosticul său să fie bun. La examenul microscopic tumora este alcătuită din elemente foarte asemănătoare stromei endometriale, cu celule identice ca formă și culoare. Caracteristică este plasa de reticulină care învelește fiecare celulă tumorală ca o fină țesătură tip „basket weave". Structurile glandulare sînt absente.

II. Mioza stromală endolimfatică. Examenul macroscopic al tumorii este deosebit față de prima formă, prin aceea că masele nodulare nu mai sînt bine delimitate. Leziunea este plurifocală, iar pe secțiune peretele uterin are aspect pestriț neuniform, alb-gălbui sau cenușiu, cerebriform sau chiar chistic, mult deosebit de miometru. Leziunea se prelungește uneori în lungul vaselor limfatice pînă la col, seroasa uterină și ligamentele largi. Metastazele pot fi găsite în ovar, peretele recto-vaginal, vezică, ganglioni limfatici, intestin și epiploon.

Scanned with OKEN Scanner

La examenul microscopic tumora este foarte asemănătoare varietății nodulare, anterioare. Ea este alcătuită dintr-un aglomerat celular monomorf, dens, cu fante vasculare. Nu se găsesc structuri glandulare. Celulele tumorale sînt fuziforme sau ovalare, cu citoplasma puțină, discret eozinofilă. Nucleii prezintă o cromatină fin granulară. Se observă mitoze și rari nuclei polimorfi. În ansamblu, tumora seamănă cu corionul mucoasei uterine din faza proliferativă.

Particular pentru această varietate este faptul că proliferatul tumoral ridică în cap endoteliul vaselor (fantelor) limfatice și înaintează în lumen cu aspectul unor polipi sau muguri intravasculari. O secțiune transversală printr-o astfel de zonă ne prezintă o insulă tumorală în mijlocul vasului, lumenul vasului căptușit cu un endoteliu și apoi restul tumorii, sau, dacă aceasta a avansat în uter, în afara vasului se găsesc structuri de miometru.

Impregnația argentică la nivelul tumorii arată prezența fibrelor de reticulină sub formă de rețea fină în jurul celulelor tumorale. Aceste proliferări endolimfatice pot fi sursă de embolii tumorale.

Volumul proliferatului, întinderea sa în miometru (infiltrația peretelui uterin), emboliile vasculare și metastazele în organe conferă caracterul de malignitate al tumorii mai mult decît cel morfopatologic, întrucît anomaliile și mitozele nucleare aproape nu se întîlnesc.

Malignitatea miozei stromale endolimfatice este scăzută, evoluția sa este lentă, iar recidivele pot surveni după cîteva luni sau cîțiva ani de la histerectomie. Au fost semnalate și metastaze la distanță (Felson și col. — 1960), cum au fost metastazele pulmonare cu caracter neevolutiv (inactive). Evoluția cazurilor este mai critică în situația invaziei metastatice a organelor abdominale, prin complicațiile care se creează și care pot provoca decesul bolnavelor.

În observațiile lui Casler (1920), Franck (1932), Henderson (1964), Cabot (1947), Park (1949), Corscaden (1951), Mayeur și Alexander (1951), Hunter (1956), Symmonds și col. (1957) sînt prezentate cîteva cazuri în acest sens. Hunter, Nohlgren și Lancefield (1956) au publicat cazul unei femei de 35 ani care, la patru ani după histerectomie pentru tumoră stromală endometrială, a prezentat opacități pulmonare. Din punct de vedere microscopic acestea aveau structură stromală, iar la trei ani după

Scanned with OKEN Scanner

biopsie ele se menţineau cu acelaşi aspect, bolnava prezentînd o stare generală bună. Pedowitz, Felmus şi Gray (1955) au semnalat metastaze pleurale la o femeie de 55 ani, căreia i se practicase o histerectomie pentru stromatozis cu 5 ani înainte. Stearns prezintă în 1958 cazul unei bolnave cu o tumoră pulmonară, căreia în 1952 i se făcuse o histerectomie şi care în intervalul de 6 ani după aceea prezentase o stare foarte bună. Park (1949) a trecut în revistă 50 de cazuri culese din literatură, dintre care la 7 a citat prezenţa de metastaze. La două dintre acestea a avut şi confirmarea histologică.

În concluzie, mioza stromală endolimfatică are o anumită malignitate care provine mai mult din evoluţia sa decît din aspectul histologic. J. L. Nicod (1960) consideră leziunea ca o adevărată entitate şi subliniază că ea nu trebuie confundată cu sarcomul uterin, malignitatea ei fiind numai locală. Ca prognostic, ea trebuie plasată alături de hemangioame, condroame infiltrante, molă disecantă. Cu alte cuvinte, ea este o leziune histologic benignă dar malignă clinic.

În ce priveşte relaţia tumorii cu ţesuturile din jur, Calinca şi Bendescu (1974) descriu următoarele aspecte într-un caz de miozâ stromală endolimfatică: mucoasa uterină paratumorală a prezentat aspecte de mucoasă de tip foliculinic hiperplazic, cu corion dens, citogen, pe alocuri în continuitatea parenchimului tumoral. Zona periferică a tumorii se infiltra în miometru, pătrunzînd adînc între fibrele musculare care apăreau în unele cîmpuri comprimate de proliferarea tumorală. Un aspect mai particular a prezentat examenul histopatologic al ovarului cazului amintit. S-a remarcat o hiperplazie stromală accentuată precum şi numeroşi chişti foliculari între 0,5—2 cm.

Histogeneza acestui grup de tumori este foarte discutată. Mulţi autori fac o relaţie între stromatoză şi endometrioză. Novak interpretează leziunea ca o formă de endometrioză în care este reprezentat numai elementul stromal. Symmonds şi col. (1957), Henderson şi col. (1964) susţin că această proliferare nu este o endometrioză adevărată dacă sîngerarea este absentă şi morfologia nu reproduce exact endometrioza. Din acest motiv Symmonds şi col. sugerează denumirea de „stromatoză", care ni se pare cea mai logică deoarece etichetează o modificare histologică fără a angaja prea mult histogeneza. Tot Symmonds afirmă că această proliferare „tumorală" este numai o înmulţire celulară cu potenţe evolutive, printre care şi capacitatea de a

Scanned with OKEN Scanner

construi un endometru total sau redus numai la corionul citogen. J. L. Nicod (1960) este de acord cu acest punct de vedere și într-un documentat articol consideră că „mioza stromală" sau „endometrioza stromală" a anglo-saxonilor este o proliferare endometrială limitată la diferențierea citogenă și este de natură adenomiozică. În ce privește asemănarea cu structurile musculare, în justificarea termenului de „miozã", Nicod insistă asupra originii uterului din eboșa mezodermică care nu este departe de țesuturile nefrogene, musculare și scheletice, ceea ce poate permite explicația că tot mediul abdominal are capacitatea de a repeta structuri endometriale și de a institui insule de endometrioză.

Același autor crede că proliferările stromale pot fi rezultatul creșterii corionului către profunzimea miometrului, dar aceste proliferări pot apărea și dintr-o diferențiere a țesuturilor cu potențe mülleriene din miometru, trompă sau din mediul peritoneal.

Cullen (1908), Brines (1943) și Blain (1943) opinează oarecum pentru aceeași origine, cînd afirmă că celulele stromale endometriale pot invada miometrul și în absența formării de glande, iar proliferarea acestor celule ia aspect de endometrioză stromală. Se subînțelege deci că originea proliferărilor este corionul citogen. Goodall (1940) și Park (1949) se raliază părerii că tumora se formează prin proliferarea anormală a unor celule speciale, precursoare pluripotente, situate între elementele musculare ale uterului. Ideea este susținută și de existența tumorilor mixte mezodermale uterine apărute din aceleași celule precursoare și care sînt întîlnite uneori alături de mioza stromală. Nicod citează în acest sens cazul lui Symmonds și col. care prezenta o metaplazie osteoidă alături de o miozã stromală. De Brux are citat un caz propriu asemănător. Casler crede că această neoplazie este un teratom, Hill și Embrey o consideră un hamartom pe bază de heterotopie sau resturi mülleriene, în timp ce Park și Tennent o pun în aceeași categorie cu tumorile Wilms.

În practica noastră curentă de laborator am întîlnit nu rareori, în fibromioamele uterine cu insule de adenomiozã, imagini foarte asemănătoare celor din mioza stromală, adică proliferări de celule stromale fără elemente glandulare, insinuate între masele fibro-musculare. Aceste imagini simulau foarte îndeaproape aspectele din mioza stromală endolimfatică.

Un alt grup de autori cred că mioza stromală provine din proliferarea pericitelor lui Zimmermann din jurul capilarelor mio-

Scanned with OKEN Scanner

metriale și în consecință tumora ar fi un pericitom. Pedowitz și col. (1954) sînt susținătorii acestei idei. Green și Gerbie (1954), Schiffer și col. (1955) au subliniat asemănarea dintre pericitoamele uterine și hemangiopericitoamele de la alte niveluri. Doran și Lockyer susțin aceeași origine a stromatozelor. Originea vasculară a stromatozei este susținută și de Prapst A. (1967, 1973) care denumește leziunea „angiomatoză uterină".

În rezumat deci se pot distinge trei păreri asupra histogenezei miozei stromale:

— tumora provine din corionul citogen;
— tumora provine din structuri pericitare;
— tumora provine din celule precursoare pluripotente.

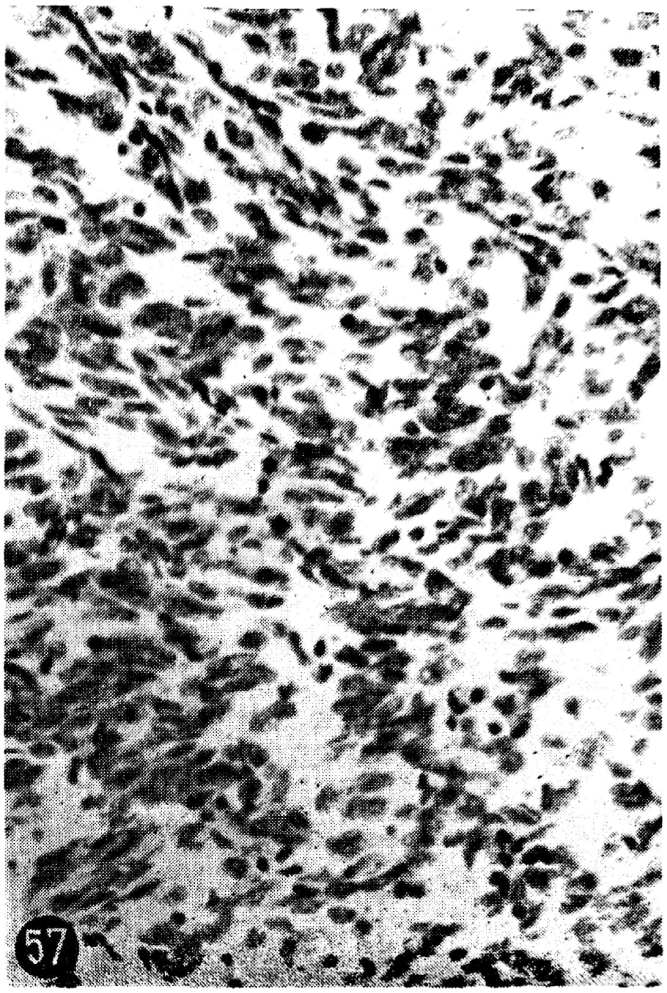
La toate cele expuse mai sus se adaugă unele elemente de amănunt: impregnația argentică a tumorii arată că reticulina se dispune în rețea în jurul fiecărei celule și nu în travee ca în tumorile de miometru. Frienberg, făcînd această observație, consideră că este o diferență între mioza stromală și adevăratele tumori maligne de miometru.

Sînt unii autori care afirmă că mioza stromală are o anumită dependență hormonală. Pellillo (1968), citînd pe Steiner și Nordquist, a observat că proliferatul de mioză stromală din culturile de țesuturi regresează în prezența progesteronului. Și în cazul prezentat de Calinca și Bendescu mioza stromală s-a asociat cu o hiperplazie de tip foliculinic a endometrului, hiperplazie stromală ovariană și chisturi foliculare atrezice.

În scopul lămuririi originii miozei stromale au fost făcute studii de histochimie și microscopie electronică. H. J. Norris și H. B. Taylor (1966) notează că la coloratia pentru grăsimi au fost găsite mici picături de grăsime în 1/2 din cazurile de mioză stromală cercetate de ei. Unele tumori au prezentat arii bogate de mucopolizaharide acide prezente mai ales în stroma periglandulară și în lumenul glandelor (acolo unde tumora mai păstrează aceste structuri glandulare), ca în endometrul normal.

Studii de microscopie electronică au fost făcute de R. A. Komorowski, J. C. Garancis și L. J. Clowry (1970). Celule din mioza stromală au prezentat următoarele caractere la examenul ultramicroscopic: citoplasmă săracă în organite, reticulum endoplasmic restrîns cu tubi și vezicule distribuite inegal, ocazional configurații spirale. Ribozomii liberi sînt frecvenți dar concentrația lor variază de la o celulă la alta. Complexul Golgi este mic, compus din cisterne și vezicule. Mitocondriile sînt

Scanned with OKEN Scanner



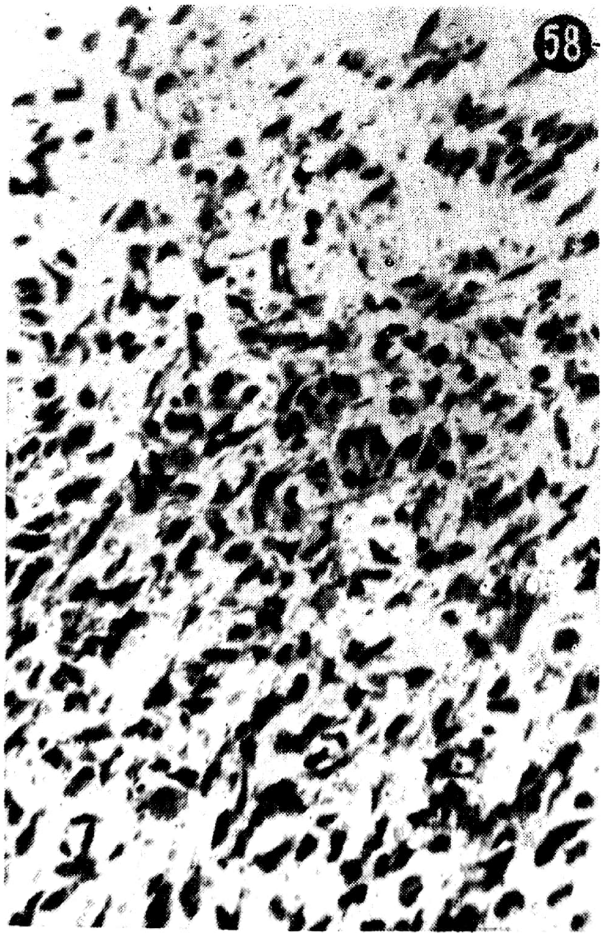


Fig. 56

oc. 5 ×, ob. 3, col. H.E.
Mioză stromală endolimfatică (colecția Calinca și Bendescu)

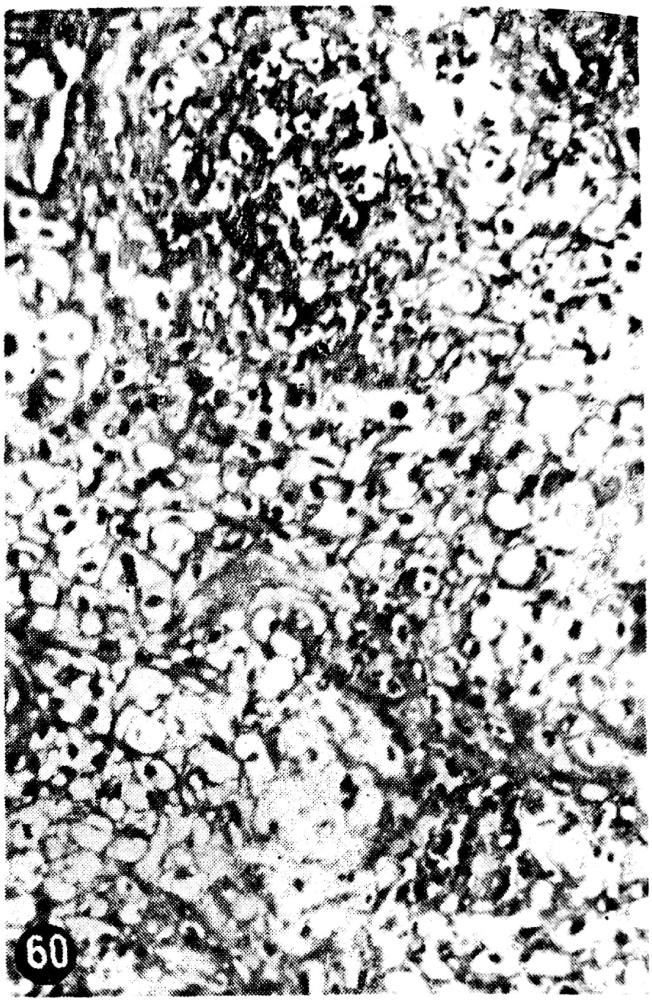
Fig. 57

oc. 5 ×, ob 7, col. H.E.
Mioză stromală endolimfatică (colecția Calinca și Bendescu)

Fig. 58

oc. 5 ×, ob 7, col. H.E.
Sarcom stromal (cazul 1).

Scanned with OKEN Scanner



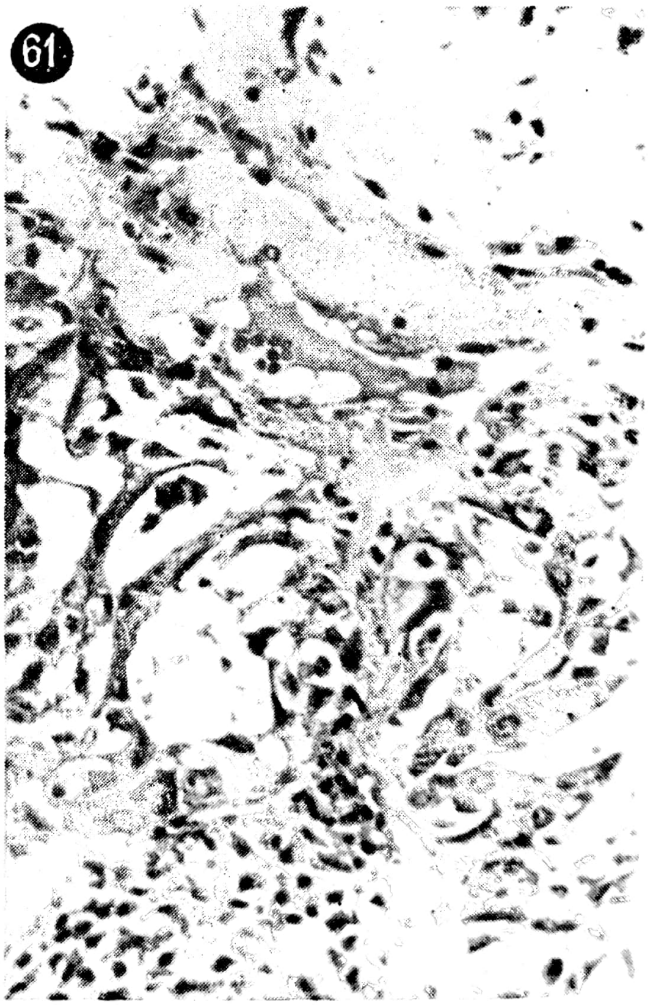


Fig. 59

oc. 5 ×, ob 7, col. H.E.
Carcinosarcom de endometru

Fig. 60

oc. 5 ×, ob 7, col. H.E.
Tumoră mixtă mezodermală (aspect condroid)

Fig. 61

oc. 5 ×, ob 7, col. H.E.
Tumoră mixtă mezodermală (aspect de leiomiosarcom, sarcom cu celule mici și depozite de hialin).

Scanned with OKEN Scanner

mici, sferice sau ovale, cu criste puțin dezvoltate. Corpi reziduali sînt prezenți în cele mai multe celule. Nucleii sînt ovali cu 1—2 nucleoli, heterocromatina este distribuită în agregate largi.

După opinia autorilor, aceste aspecte ar fi asemănătoare cu cele din endometrul normal, faza proliferativă timpurie, eventual din ziua a șasea. Ele sînt mult diferite de aspectele ultramicroscopice din hemangiopericitom.

Sarcomul stromal. Al treilea aspect al seriei tumorilor stromale este „sarcomul stromal" denumit și „sarcom de corion citogen", termen care ar trebui părăsit după părerea lui J. de Brux (1971).

Sarcomul stromal este o tumoră rară, survine de obicei la vîrsta de 35—45 ani și simptomele clinice nu sînt caracteristice. M. Verhaege și col. (1971) notează următoarele manifestări clinice: dureri colicative expulzive, cefalee, anemie, febră, cașexie, leucoree prin necroza maselor tumorale sau prin suprainfecția acestora, scurgeri sanguinolente, expulzie de fragmente tumorale, uter moderat crescut de volum, aspect polipoid al tumorii ieșind prin colul uterin (la examenul cu speculum). Frotiurile vaginale pot indica uneori diagnosticul. Histerografia este importantă dar nu are imagini patognomonice.

La examenul macroscopic al piesei extirpate se constată că uterul este mărit de volum, iar cavitatea este plină cu o formațiune tumorală fie netedă, fie neregulată sau polipoidă, în ciorchine, cu zone de necroză și hemoragie.

Pe secțiune tumora este moale, alb-cenușie, sfărîmicioasă, infiltrată în miometru, uneori pînă la seroasă.

Din punct de vedere microscopic, sarcomul stromal este format din elemente alungite, ascuțite sau rotunde, cu citoplasma eozinofilă, cu numeroase mitoze sau cu rare anomalii nucleare. După părerea lui Norris și Taylor (1966) un criteriu de prognostic trebuie să fie numărul de mitoze (10 mitoze pe cîmp = prognostic rău). Proliferarea tumorală respectă elementele glandulare în special în partea superioară a mucoasei. Se mai observă prezența de țesut conjunctiv fibrilar, uneori cu hialinizări, separînd celulele tumorale. Impregnațiile argentice arată prezența unei rețele care închide celulele ca într-o plasă (aspect comun și celorlalte două forme de stromatoză — nodulară și endolimfatică).

În ce privește relația între cele trei forme tumorale, se pune întrebarea dacă mioza nodulară și cea endolimfatică trebuie

Scanned with OKEN Scanner

separate de sarcomul stromal, sau cele trei aspecte trebuie să fie considerate ca verigile unui singur proces malign, al unei entități. Bazat pe cunoștințele actuale, J. de Brux afirmă că cele trei aspecte pot fi interpretate astfel:

— mioza nodulară = leziune distrofică;

— sarcomul stromal = tumoră cu potențial ridicat de malignitate;

— mioza stromală endolimfatică = leziune intermediară.

Chiar dacă în realitate aceasta este succesiunea faptelor sau nu, o tumoră de mezenchim nediferențiat trebuie tratată cu multă prudență, deoarece ea poate fi nodulară, delimitată într-o zonă și endolimfatică infiltrativă, în alte cîmpuri ale aceleiași formațiuni tumorale.

În ce privește prognosticul stromatozelor, așa cum am mai arătat, L. J. Nicod (1960) crede că ele nu pot fi puse alături de sarcoamele uterine, deoarece malignitatea lor este mai mult locală și ca prognostic trebuie plasate alături de hemangioame, condroame infiltrante sau molă disecantă, adică sînt leziuni histologic benigne dar maligne clinic. Această opinie se referă în special la primele două forme.

M. Verhaege și col. (1971) recunoaște o evoluție comună a sarcoamelor mülleriene și stromale. Această evoluție este deosebit de gravă. Extensia pelvină se face prin contiguitate, calea limfatică este prinsă în primul timp, se fac metastaze și pe cale sanguină cu localizare mai ales pulmonară, apoi hepatică, rahidiană și vaginală. În cazul acestor tumori se atrage atenția asupra frecvenței recidivelor pelvine explozive după histerectomie. Recidiva locală este semnalată în 40% din cazuri după intervenția chirurgicală. G. M. Farow și col. (1968) au raportat primul caz cu metastază osoasă. O bună exemplificare a prognosticului „stromatozelor" rezultă din statistica lui Norris și Taylor pe 53 tumori din care 18 erau nodulare (supraviețuirea peste 5 ani a fost de 100%), iar 35 au fost infiltrative (supraviețuirea peste 5 ani a fost de 55%).

Rezultatele autorilor pe grupe de leziuni sînt următoarele:

	Mioză nodulară	Mioză endolimfatică	Sarcom stromal
În viață	89%	84%	53%
Decedate	11%	16%	47%

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul în funcţie de tratament îl reproducem după aceiaşi autori:

	Mioză nodulară		Mioză endolimfatică		Sarcom stromal	
	nr.	recidive	nr.	recidive	nr.	recidive
Histerectomie + castraţie bilaterală	4	0%	10	30%	10	60%
Histerectomie	8	0%	5	20%	4	100%
Histerectomie supracervicală	3	0%	4	75%	0	—
Histerotomie	3	0%	1	0%	0	—

P. Laffargue, F. Cabanne şi G. Nosny (1966), într-un articol asupra prognosticului sarcoamelor uterine, au adunat 28 cazuri de sarcom stromal din 299 sarcoame uterine, dintre care 71 au fost cazuri personale. Autorii au denumit tumora „sarcom de corion citogen". În concluzie, autorii afirmă că în tratamentul acestor tumori radioterapia singură pare fără valoare, tratamentul cu 5-fluorouracil este nefavorabil şi nici tratamentul chirurgical nu îmbunătăţeşte prognosticul. La 19% din cele 28 cazuri s-a practicat histerectomia totală şi decesul înainte de doi ani s-a produs la 70% din cazuri, între 2—5 ani la 15% şi după 5 ani la 15%. Evoluţia celor 28 cazuri indiferent de tratament a fost: 67% decese înainte de doi ani, 11% decese între 2—5 ani, 22% supravieţuiri peste 5 ani. Alte statistici raportate de asemenea la supravieţuire în funcţie de tratament dau următoarele date:

Tratament	Laffargue — 1968 (28 cazuri) supravieţuiri	Hadib — 1969 (30 cazuri) supravieţuiri
Chirurgical	15%	60%
Chirurgical + roentgen	—	70%
Roentgen	—	10%

Scanned with OKEN Scanner

H. A. Gilbert și col. (1975) avînd experiența tratamentului a 47 cazuri de sarcom endometrial, susțin că se pot obține mai bune rezultate prin iradiere pelvină preoperatorie sau postoperatorie dacă diagnosticul nu a fost stabilit preoperator. Metoda este utilă mai ales pentru sarcomul endometrial în stadiul I.

Credem că unele rezultate contradictorii întîlnite în literatura consultată se datoresc și faptului că în acest capitol domnește încă destul haos și confuziile între diversele categorii de tumori sînt frecvente.

Din 124 neoplasme de corp uterin examinate de noi, în 2 cazuri a fost precizat diagnosticul de sarcom stromal (1,60%).

Observația I : pacienta, în vîrstă de 46 de ani, se consultă pentru dureri abdominale difuze și pierderi mici de sînge. Menstruată la 13 ani, a avut ciclul regulat de 28 de zile, cu durata de 3 zile. În antecedentele fiziologice nu se notează nașteri sau avorturi. Nu prezintă antecedente patologice. Pierderile sanguinolente și durerile abdominale au apărut în urmă cu 3 luni. La examenul genital se constată prezența unui col șters, violaceu, cu conturul orificiului extern neregulat. Din col proemină o formațiune polipoidă, sîngerîndă. La palpare se simte un nodul fibromatos uterin, cît o nucă verde. Corpul uterin este mărit în totalitate iar din vagin se scurge o secreție sanguinolentă. S-a executat o histerectomie totală. La o lună de la externare bolnava era bine, apoi ea a fost pierdută din vedere prin schimbarea domiciliului.

Examenul microscopic al endometrului a arătat existența în toată zona endometrului și cu caracter infiltrativ în miometru a unei tumori monomorfe, cu aspect sarcomatos, alcătuită din celule slab delimitate, cu nuclei rotunzi sau ovalari, atipici, cu cromatină puțină. În masa tumorală se găsesc frecvente zone hemoragice.

Observația II este a unei femei în vîrstă de 55 de ani, care se internează pentru hemoragii și dureri lombare. A fost menstruată la 16 ani, ciclul era de 23 de zile, cu durata de 7 zile și flux abundent.

A prezentat 4 nașteri la termen. A fost menopauzată la 51 de ani.

În urmă cu 6 luni au apărut scurgeri sanguinolente care nu au încetat după aplicarea unui tratament pe care nu îl poate preciza, motiv pentru care se prezintă la spital. La examenul

Scanned with OKEN Scanner

cu valve se observă că în vagin există o secreţie galben-roşietică, colul este cicatricial, cu eroziuni izolate, sîngerînde, periorificiale. La examenul digital se găseşte corpul uterin mărit de volum, uşor dureros.

Se execută histerectomia totală. La deschiderea uterului se găseşte cavitatea ocupată de o massă tumorală, friabilă, parţial hemoragică. La examenul microscopic al formaţiunii tumorale (nr. 48073) se constată că tumora este formată din celule cu caracter conjunctiv, cu nuclei alungiţi, rotunzi, ovalari sau diformi, hipercromatici, cu aspect tumoral, sarcomatos. Celulele sînt slab delimitate, împlîntate într-o substanţă edematoasă, pe alocuri hemoragică.

Concluzia histologică a fost în ambele cazuri de „sarcom stromal".

C) Tumori mezenchimale particulare

În ultimii ani s-a individualizat un grup de tumori cu o constituţie deosebită, care nu aparţin strict de endometru, care se pot dezvolta şi la acest nivel, dar care mai pot fi găsite şi cu alte localizări: col uterin, corp uterin (cel mai frecvent), sîn, tiroidă, esofag etc.

Aceste varietăţi tumorale sînt: carcinosarcomul, tumora mixtă mezodermală şi tumora mezotelială. Alături de diversele forme de sarcom de corp uterin, ele fac parte din grupul mare al tumorilor de tip „müllerian". Aceste tipuri de tumori au fost semnalate încă din secolul trecut.

În 1864 Virchow a descris o tumoră uterină compusă din elemente epiteliale şi conjunctive, iar în 1872 Buckardt şi Roble au prezentat primul carcinosarcom uterin.

Carcinosarcomul de corp uterin este o tumoră malignă (epiteliosarcom) care se dezvoltă şi la nivelul endometrului. Tumora este alcătuită dintr-o componentă epitelială, cel mai adesea glandulară, alteori epidermoidă şi o componentă sarcomatoasă de tipuri variabile. Cele două elemente tumorale sînt strîns asociate. Termenul de „carcinosarcom" a fost utilizat pentru prima dată de R. Meyer (1930). Prima observaţie publicată a fost a lui Buckardt şi Roble în 1872. Apoi au început să fie semnalate şi alte cazuri, tumora fiind considerată totuşi ca extrem de rară. Charache (1960) a selecţionat 21 cazuri din 21.114 observaţii de gi-

Scanned with OKEN Scanner

necologie (0,08%). Hill şi Miller (1951) afirmă că există un caz la 100 de cancere de corp uterin. Saphir şi Vass din 135 observaţii publicate în 1938 au reţinut 36 şi susţin că 34% dintre toate carcinosarcoamele se găsesc în uter. J. P. Pilleron şi J. C. Durand (1968), după analiza a 6 cazuri proprii şi a literaturii respective, consideră că frecvenţa tumorii este 1/170 carcinoame de endometru. Tumora este întîlnită cel mai frecvent la vîrste variind între 50—70 ani (în medie 62 ani), spre deosebire de sarcoamele botrioide de vagin care apar în copilărie şi de tumorile mixte de col uterin care apar în perioada genitală.

În antecedentele unor cazuri cu carcinosarcom se notează prezenţa unui tratament roentgenterapic efectuat anterior; spre exemplu: 2 din 6 cazuri ale lui J. P. Pilleron şi J. C. Durand (1968) (tumora a apărut la 10 ani după roentgen); 5 din 9 cazuri ale lui Symmonds şi Dockerty (1957) (survenite între 4—16 ani de la roentgen); 2 din 4 cazuri ale lui Hill şi Miller (1951) (survenite la 10—11 ani după roentgen); 1 din 4 cazuri ale lui Charache (1960) (la interval de 22 ani după roentgen).

Nici o lucrare nu precizează însă dacă există o legătură reală între tratamentul roentgenterapic (executat pentru alte motive) şi apariţia carcinosarcomului, sau dacă această stare de fapt este o simplă coincidenţă. Tot în capitolul „factori favorizanţi" se mai poate nota observaţia lui Norris şi Taylor (1966) şi anume că din 31 paciente studiate, 5 erau obeze, 5 erau hipertensive, una era diabetică, iar 4 (13%) aveau în antecedente iradieri pelvine cu 13—20 ani înainte.

În ce priveşte simptomatologia clinică, aceasta nu prezintă elemente caracteristice. În toate cazurile a fost semnalată metroragia, uneori cu aspecte de hemoragie abundentă, obligînd la internarea bolnavei.

Sînt notate de asemenea durerile pelvine cu caracter de colică uterină, uneori asociate cu simptome urinare şi intestinale. A mai fost semnalată prezenţa de secreţii seroase şi uneori eliminarea de fragmente tumorale. La examenul genital se găseşte uterul mărit de volum pînă la dimensiunile unei sarcini în 4 luni. Uterul este mobil, cu parametre suple. Spre doesebire de sarcină, uterul tumoral nu este contractil. În 19 din 36 cazuri, Saphir şi Vass au perceput existenţa unei mase polipoide acuşată în colul uterin. Histerografia evidenţiază un uter globulos, cu lacune multiple, de dimensiuni variate, cu limite neregulate,

Scanned with OKEN Scanner

cu aspect policiclic „în strugure". Imaginea este tipică de sarcom, fără a se putea preciza tipul acestuia .

Un chiuretaj uterin premergător histerografiei poate aduce uneori țesuturi neoplazice de tip glandular, fapt care contribuie la diagnosticul eronat al cazului. La examenul macroscopic al piesei se descrie de obicei tumora cu aspect polipoid, pediculată sau sesilă (cel mai frecvent), moale, friabilă, cu zone chistice, necrotice și hemoragice, din care adesea se desprind sfacele. Volumul tumorii variază și invadează constant miometrul. Chomé descrie trei aspecte macroscopice: forma polipoasă unică, polipoasă multiplă și nodulară infiltrantă.

Implantarea tumorii se face pe cele două fețe ale uterului, mai frecvent pe fața posterioară și pe fundul uterului. Situarea tumorii pe linia mediană a constituit pentru unii autori un argument în favoarea originii embrionare a tumorii. În ce privește aspectul microscopic R. Meyer (1930) distinge două varietăți:

1. carcinosarcomul de coliziune, alcătuit din amestecul a două varietăți tumorale distincte, una provenită din endometru și alta din miometru (formă pe care J. de Brux o elimină din descripție, deși este adesea întîlnită);

2. carcinosarcomul de combinație sau de compoziție în care transformarea malignă se face în aceeași tumoră pe ambele linii, epitelială și conjunctivă, care, după Novak, este „dezvoltarea unui srcom în stroma unui epiteliom". J. P. Pilleron și J. C. Durand (1968) disting din punct de vedere microscopic mai multe aspecte:

— componenta carcinomatoasă poate apărea ca un carcinom glandular (adenocarcinom) sau ca un carcinom epidermoid;

— componenta sarcomatoasă poate avea:

a) aspect de sarcom nediferențiat sau puțin diferențiat (formă care constituie pentru Martin, Cabanne, Fournie (1956), adevăratul carcinosarcom și care este denumit uneori „sarcom mezenchimal mixt homolog";

b) aspect de sarcom cu diferențieri multiple (mixosarcom, sarcom fuzocelular, osteosarcom, condrosarcom, rabdomiosarcom). În prezența acestor aspecte tumora este denumită în literatură: tumoră mixtă, müllerioblastom (Gauthier-Villars — 1956; Martin și col. — 1956), tumoră mixtă mezodermală (Symmonds și Dockerty — 1955), sarcom mezenchimal mixt heterolog.

De aici rezultă confuzia cu „tumora mixtă mezodermală" și afirmația unor autori că de fapt acesta este un carcinosarcom.

Scanned with OKEN Scanner

Tot în cadrul încercărilor de definire a acestor două forme, Norris și Taylor (1966) consideră că în timp ce carcinosarcomul este alcătuit din elemente carcinomatoase și sarcomatoase nespecifice, tumora mixtă mezodermală este formată din elemente mezenchimale heterologe (mușchi striat, grăsime, osteoid, os, cartilaj).

Diagnosticul diferențial histologic se face cu epiteliomul nediferențiat forma pseudosarcomatoasă și s-ar părea că cea mai mare parte din carcinosarcoamele întîlnite în literatură sînt de fapt forma histologică amintită mai sus și cu imaginile în care sînt prezenți tubi glandulari normali în mijlocul unor structuri sarcomatoase (Bimes, Marques, Estrade (1955)). Tumora se poate întovărăși cu imagini de sarcom stromal acoperit de un epiteliu glandular.

Evoluția tumorii este similară sarcoamelor în ce privește metastazele la distanță și epitelioamelor în ce privește recidivele locale din micul bazin. Infiltrația tumorii se face în primul rînd către miometru și apoi către ovare, parametre, vezică, rect, vagin. Bazinul este invadat în totalitate de procesul neoplazic în 90% din cazuri. Din cele 31 cazuri citate de Norris și Taylor (1966), la 15 paciente uterul era mărit și neoplazia vizibilă pînă la cervix, în 8 cazuri tumora trecuse dincolo de uter, în 4 cazuri era extinsă la anexe, iar în 3 cazuri s-au găsit metastaze în cavitatea peritoneală. În ce privește metastazele, aceiași autori dau următoarele incidențe în cazurile studiate de ei: metastaze pe structuri pelvine 89%; metastaze în cavitatea abdominală 67%; metastaze vaginale 33%; metastaze hepatice 17%; pulmonare 17%.

Unii autori (Charache) insistă asupra rarității invadării ganglionilor. În cazurile în care s-a semnalat prinderea ganglionilor, la examenul histopatologic al acestora se găsesc imagini de adenocarcinom bine diferențiat. Invazia la distanță se manifestă la nivelul peritoneului și epiploonului cu apariția de noduli multipli și ascită. Nu întotdeauna metastaza repetă tumora primitivă (Corscaden, Saphir și Vass, Frauberg, Goodfriend — cit. Laffargue și col. — 1968). Se citează în acest sens cazurile prezentate de Symmonds și Dockerty în care, din trei observații, în două cazuri metastaza a fost sarcom (ovar, coloană vertebrală), și într-un caz epiteliom (ganglion obturator). Hill și Miller au două cazuri de sarcom pur în peretele pelvisului. Acest aspect par-

Scanned with OKEN Scanner

ticular al metastazelor face pe unii autori să nege individualitatea anatomo-clinică a carcinosarcoamelor.

Dimpotrivă, unii autori au găsit reprezentate în metastaze ambele forme de tumoră (Jaffé — 1922, Sternberg și col. — 1954), Hill și Miller — 1951). Acesta este un argument pentru individualitatea carcinosarcomului de corp uterin.

În ce privește prognosticul, majoritatea autorilor susțin că mortalitatea în carcinosarcoame este de 90—100% în primii 5 ani și arareori se întîlnesc bolnave în viață după al doilea an de la diagnostic. Redăm pe scurt cîteva cifre: Hill și Miller: 4 cazuri = 3 decese în primul an, un caz în viață la 5 luni postoperator; Symmonds și Dockerty: 9 cazuri = 4 decese înainte de 27 luni, unul în viață la 26 luni (cu metastaze), 4 în viață între 1—9 ani. La toate cazurile s-a făcut histerectomie totală și radiații postoperator; Charache: 4 cazuri = toate decedate în primul an.

În concluzie, prognosticul carcinosarcoamelor este în mod deosebit foarte sumbru și invazia miometrului este primul semn de gravitate.

În ce privește histogeneza, în general se admite că această tumoră trebuie să fie inclusă în grupul mare al tumorilor müllerriene. Se ridică următoarele întrebări:

a) dacă cele două forme tumorale — conjunctivă și epitelială — apar în puncte deosebite și apoi se unesc (aspect întîlnit în carcinosarcoamele de coliziune descrise de Meyer);

b) dacă este o transformare sarcomatoasă a stromei unui carcinom (așa cum pare să fie cazul în tumorile de compoziție);

c) dacă este un teratom cu transformare neoplazică a elementelor epiteliale și conjunctive, provenite din resturi embrionare de origine müllerianâ;

d) dacă este o tumoră provenită din dediferențieri sau rediferențieri ale celulelor corionului endometrului.

Nu există încă suficiente argumente pentru susținerea uneia sau alteia dintre aceste ipoteze. Totuși, în ultimii ani, prin culturi de țesuturi, Rubin (1959) a întărit ipoteza lui Virchow în care se susține că aceste tumori ar proveni dintr-o varietate celulară multipotentă prin dediferențieri și rediferențieri succesive.

Tratamentul carcinosarcoamelor este diferit după caz: histerectomia precedată sau/și urmată de fizioterapie (curie- sau radioterapie) sau fizioterapie izolată în scop paleativ. Histerec-

Scanned with OKEN Scanner

tomia totală este cea mai întrebuințată (Symmonds și Dockerty, Hill și Miller, Charache, Delannoy, Birns, Marques și Estrade, Masse, Lisa și Pack, Niac Letchie), fără evidare iliacă întrucît arareori ganglionii sînt invadați.

Din alte statistici rezultă că iradierea singură este ineficace.

Experiența lui Norris și Taylor pe 29 cazuri de carcinosarcom ne demonstrează următoarele cifre de supraviețuire la 5 ani, în funcție de tratament:

	Cazuri	Supraviețuiri
Histerectomie + anexectomie	11	4
Histerectomie	4	1
Radioterapie + histerectomie + anexectomie	6	1
Radioterapie + histerectomie	1	1
Radioterapie singură	4	1
Fără tratament	3	0

Din cele 124 de cazuri de carcinom de corp uterin studiate de noi, într-un caz a fost stabilit diagnosticul de carcinosarcom de endometru (0,80%). Pacienta, în vîrstă de 71 de ani, s-a prezentat la medic pentru pierderi sanguinolente, dureri lombare și hipogastrice. La examenul clinic, uterul a fost găsit ușor mărit de volum, discret dureros. Nu a fost semnalat nici un aspect mai deosebit în ce privește antecedentele sau examenele de laborator. La deschiderea uterului extirpat chirurgical a fost evidențiată o masă tumorală, polipoidă, sesilă, friabilă, hemoragică.

Examenul microscopic al piesei (biopsia nr. 47.863) a precizat existența de zone de adenocarcinom cu un aspect mai particular, cu o dispoziție arhitectonică asemănătoare tumorilor mülleriene, cu celule cu caracter tînăr. Stroma tumorii este edematoasă, mixoidă, pe alocuri cu caracter sarcomatos. În unele cîmpuri, stroma capătă aspect pseudoepitelial, pseudoglomerular, cu niște fante de vecinătate. Imaginea histologică generală este aceea a unui țesut foarte tînăr, imatur.

Concluzii: carcinosarcom endometrial de compoziție.

Tumora mixtă mezodermală. Tumora mixtă mezodermală a fost plasată între carcinosarcoame. În lucrările mai recente

Scanned with OKEN Scanner

această formă tumorală a fost restrînsă pentru neoplasmele uterine alcătuite din elemente mezenchimale heterologe (mușchi striat, grăsime, osteoid, os, cartilaj). După experiența lui Edwards și col. (1963) frecvența tumorilor mixte mezodermale ar fi de 0,088% față de toate neoplaziile genitale. În literatura de specialitate sînt prezentate în general serii mici. Exemplificăm cîteva dintre acestea: Sternberg (1954) 21 cazuri; Falkinburg și col. (1964) 6 cazuri; Rachmaninoff și col. (1966) 30 cazuri observate în intervalul 1948—1964. Falkinburg apreciază că pînă în 1964 au fost descrise în literatură 270 de observații.

Tumora a fost de mult semnalată și a primit diverse denumiri: condrosarcom, rabdomiosarcom, sarcom botrioid etc. În 1909 Kehrer o denumește „tumoră mixtă mezodermală", termen sub care este cunoscută astăzi în literatură, atunci cînd se admite existența ei ca entitate. Ea apare în copilărie mai frecvent cu localizare vaginală, la pubertate și în perioada adultă cu localizare la col și corp, iar în postmenopauză mai ales ca tumoră de endometru. O sistematică din ultimii ani clasifică sarcoamele uterine după următoarea schemă: sarcom pur homolog (sarcom endometrial), sarcom pur heterolog (rabdomiosarcom), sarcom mixt homolog (carcinosarcom), și sarcom mixt heterolog (tumora mixtă mezodermală).

Vîrsta preferată a localizării endometriale a tumorii mixte mezodermale este între 51—81 ani, frecvent în jurul a 64 ani. În cazurile prezentate de Rachmaninoff tumora a apărut la 16—30 ani de la instalarea menopauzei. Și în cazul acestei tumori trebuie semnalată „coincidența" cu alte stări patologice: obezitatea, hipertensiunea, diabetul. Din cele 30 observații ale lui Rachmaninoff (1966), 11 erau hipertensive, 9 erau obeze și una avea diabet. Simptomatologia clinică este nesemnificativă: sînt prezente sîngerări vaginale de durată variabilă, cu caracter continuu sau intermitent. Uterul este uneori mărit ca o sarcină în trei luni. În antecedentele acestor bolnave se notează cîteodată și alte localizări neoplazice. Rachmaninoff și col. (1966) au semnalat în cazurile lor prezența de cancer de colon, de sîn și boala Hodgkin la cîte un caz, antecedente familiale neoplazice în două cazuri, tratament cu raze X în alte două cazuri, executate cu 14 și cu 21 ani înaintea apariției tumorii uterine. Aceiași autori au evidențiat, concomitent cu tumora, și alte leziuni genitale ca: leiomiom uterin, adenomioză, hiperplazie chistică de endometru, hiperplazie stromală ovariană, tecom, cistadenom pseu-

Scanned with OKEN Scanner

domucinos. Tumora mixtă mezodermală de endometru se dezvoltă către cavitatea uterină. Din punct de vedere macroscopic ea are un aspect polipoid, cu implantare largă pe fundul sau una din fețele uterului. Polipii pot fi și pediculați ; ei sînt unici, dubli sau multipli. Tumora este de culoare galbenă sau roșie, moale, friabilă, cu suprafața neregulată, cu zone de ulcerații și hemoragii. Pe suprafața de secțiune este moale, cu zone mixoide sau gelatinoase, sarcomatoase, translucide. În alte cîmpuri consistența sa poate fi cartilaginoasă sau chiar osoasă.

La examenul microscopic tumora prezintă arii cu diverse aspecte ; unele net sarcomatoase, altele cu cartilaj embrionar sau matur, în alte zone tumora este mixomatoasă sau cu structuri de mușchi striat (la coloratia cu hematoxilină fosfotungstică). Analiza diverselor aspecte stromale arată că pot fi întîlnite următoarele categorii de celule : rabdomioblaste, celule mixomatoase, celule gigante, celule fuziforme, leiomioblaste și fibroblaste, celule cartilaginoase, osoase sau grase. Tumora poate prezenta și elemente scvamoase, aspect ce îngreuiază foarte mult diagnosticul și mărește confuzia cu carcinosarcomul.

Prognosticul tumorii este foarte sever, deoarece invazia micului bazin se face foarte rapid și metastazele la distanță apar în scurt timp. Supraviețuirea se măsoară în luni de zile de la descoperirea tumorii. În acest sens, Rachmaninoff și col. (1966) prezintă următoarele cifre în cele 30 de observații personale :

Forma microscopică	Nr. cazuri	Supraviețuire	
		2 ani	5 ani
Leiomiosarcom și fibrosarcom	9	2	—
Rabdomiosarcom	7	4	2
Mixosarcom	5	2	2
Condrosarcom	2	1	—
Nediferențiat	7	3	2

Acești autori au semnalat apariția metastazelor în ordinea frecvenței astfel : pulmon și pleură (12 din 21 cazuri), peritoneu (11 din 21 cazuri), vagin, os, ovar, ficat, ganglioni, ligament larg, labii.

Scanned with OKEN Scanner

În ce privește tratamentul, se pare că atît radioterapia cît și chimioterapia nu au efect. Singura eficace pare să fie cura chirurgicală (histerectomia și salpingo-ooforectomia bilaterală).

Supraviețuirea este mai mică postoperator decît la carcinosarcoame și anume: 21% peste 5 ani într-o serie de 28 cazuri ale lui Rachmaninoff; 33% peste 5 ani pentru Vellios și col. (1963). Cea mai lungă supraviețuire a fost de 15 ani într-un caz semnalat de Falkinburg și col. (1964).

Relativ la histogeneza tumorii, există mai multe puncte de vedere: Pfannenstiel (1892) postulează că tumora s-ar dezvolta din metaplazia țesutului conjunctiv uterin; Lahm (1928) crede că ea se formează din ductele remanente mülleriene; Mc Farland (1935) privește această tumoră ca pe o simplă proliferare disontogenetică; Novak (1937) citează opinia altor autori care cred că tumora se dezvoltă din țesutul mezodermal format pe seama ductului wolffian în perioada dezvoltării embrionare; Norris și Taylor (1966) afirmă că este mai plauzibil să consideri tumora ca provenind din celule multipotente.

Sternberg și col. (1954) afirmă că în cursul dezvoltării fetale, sistemul müllerian și wolffian sînt într-o comunicare intimă unul cu altul și deci tumora mixtă mezodermală ar putea avea originea în structurile ductului müllerian sau în variatele țesuturi intim conectate la acesta în timpul dezvoltării.

Această tumoră, deși compusă din variate țesuturi de origine mezodermală, nu poate fi totuși confundată cu un teratom, după opinia lui László și Gaal (1969).

Din cele 124 de carcinoame de corp uterin examinate în serviciul nostru a fost diagnosticat un singur caz de tumoră mixtă mezodermală (0,80%). Observația a fost a unei femei în vîrstă de 61 de ani care s-a internat pentru hemoragii uterine, astenie și subfebrilitate. La examenul clinic s-a precizat existența unui uter globulos, discret dureros. A fost executată o histerectomie totală pentru neoplasm de corp uterin. La examenul macroscopic al piesei s-a găsit un uter mărit de volum, cu cavitatea ocupată de o masă polipoidă, friabilă, cu implantare largă, cu cîteva zone hemoragice, altele gălbui, necrotice și altele de consistență cartilaginoasă.

La examenul microscopic tumora a prezentat aspecte foarte diferite de mixom, mixosarcom, condrom, condrosarcom, fibrosarcom, impregnări calcare, toate dispuse dezordonat într-o sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanță mucoedematoasă, discret colorabilă. În unele cîmpuri se observă și imaginile unor glande incomplete și neregulate.

Concluzii: Tumoră mixtă mezodermală de endometru.

Bolnava nu a revenit la control la un an de la operație.

Tumora mezotelială (adenomatoidă) de endometru. În literatura de specialitate din ultimii ani este semnalată o formă tumorală deosebită cu localizare predilectă la nivelul organelor genitale feminine și masculine. Aceasta este tumora mezotelială sau tumora adenomatoidă. Primele 29 de cazuri au fost prezentate de Horn și Lewis în 1951, pînă în 1958 Tell adunase 76 de cazuri, iar după publicarea observațiilor lui Von Boltan și Hunter și ale lui Von Jackson numărul cazurilor semnalate era de 90 la femei și 136 la bărbați. Dintre cazurile cu localizare la organele genitale feminine, 49% sînt endometriale, predominent la fundul uterului, 42% sînt tubare, 6% ovariene și paraovariene și 3% cu localizare în ligamentele largi.

Această formă tumorală a primit diverse denumiri ca: adenom, adeno (fibro) miom, adenocarcinom, mezonefrom, mezoteliom, limfangiom, limfangiomiom, limfangioendoteliom, reticuloendoteliom, tumoră adenomatoidă.

Tumora apare de obicei la vîrsta de 30—50 ani.

Varietatea de „sinonime" care oscilează de la indicarea unei tumori benigne (adenom, limfangiom) la aceea a unei tumori de o mare malignitate (mezonefrom, reticuloendoteliom) reflectă și neconcordanța de opinii asupra histogenezei tumorii. Ea este considerată totuși ca o entitate de către Masson și col., J. de Brux (1971) și este inserată în atlasul de tumori prezentat de Hertig și Gore (cit. Guski și Lindecke 1973). În ce privește histogeneza, unii autori consideră că tumora derivă din mezoteliu, în timp ce alții o socotesc drept un mezenchimom cu metaplazie retrogradă.

Hernando Salazar și col. (1972) pe studiul în microscopia electronică a 3 cazuri de „tumori adenomatoide" din sfera genitală feminină, ajung la concluzia că tumora are un aspect ultrastructural similar cu mezoteliul peritoneal normal, derivat din epiteliul celomic, de origine mezodermală. Deoarece sistemul müllerian este format din invaginații ale epiteliului celomic, controversa între originea müllerianâ sau mezotelială a acestui neoplasm nu mai este necesară.

Macroscopic, tumora seamănă cu un fibrom. La examenul microscopic, tumora prezintă niște fante alungite, înguste, ne-

regulate, uneori cu papile pe margine, fante care sînt căptușite de celule neregulate, bazofile, cu nuclei voluminoși și neregulați. Aceste pseudoglande sînt plasate într-o stromă densă, fibroblastică, cu celule xantomatoase și elemente inflamatorii. Stroma este bogat capilarizată. Fantele descrise se pierd în miometru în mod progresiv, invaziv. Un alt aspect al acestei varietăți tumorale este acela al unor formațiuni papilare masive, cu vegetații groase, cu un ax conjunctivo-vascular gros. Papilele sînt coalescente și „in toto" tumora seamănă cu mezotelioamele maligne ale seroaselor.

J. de Brux (1971), încadrînd tumora alături de celelalte tumori mezenchimale endometriale, îi atribuie o mare malignitate și un prognostic sumbru. El precizează că această formă tumorală invadează rapid miometrul din aproape în aproape, pînă la seroasă. Puterea de invazie a acestei tumori ca și aspectele morfologice caracterizate nu numai prin fantele mărginite de celule neregulate și cromatice, cît mai ales prin stroma foarte diferită, edematoasă, cu celule stelate, mezoblastice, incită la diagnosticul de tumoră mezotelială. Aspectul stromei atrage în mod deosebit atenția asupra similitudinii cu carcinosarcoamele sau cu tumorile mezenchimatoase cu țesuturi multiple.

Într-un sens mai larg, această varietate tumorală ar putea fi considerată, după opinia lui J. de Brux, drept o verigă de unire între adenocarcinoame, tumori mezenchimale și carcinosarcoame.

Într-un articol recent, H. Guski și H. Lindecke (1973), reluînd opiniile lui Hertig și Gore, afirmă că tumorile din acest grup au numai o malignitate potențială și subliniază că una din marile dificultăți în aprecierea lor este diagnosticul diferențial cu tumorile maligne.

În tabelul nr. 4 reproducem relația dintre aceste forme tumorale, după interpretarea lui Dallenbach-Hellweg (1969).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 4

Geneza și interrelația dintre diversele forme de tumori mülleriene. (Dallenbach-Hellweg – *Endometrium* – Ed. Springer, 1969).

CELULA DE ORIGINE	DENUMIREA	INTERPRETAREA
Epiteliu müllerian pluripotent	1. — tumoră mixtă malignă müllerianā 2. — sarcom botroid 3. — carcinosarcom	— forme heterologe combinate (Meyer, 1930) — formă juvenilă de t. combinate (Sternberg 1954) — tumori combinate homologe (R. Meyer, 1930)
Epiteliu müllerian cu determinare mezenchimală parțial pluripotentno.	— tumori maligne mezenchimale — tumori amestecate (condro, osteo, rabdomiosarcom)	— tumori pur heterologe (Aber și Tovell, 1959)
Epiteliu müllerian cu determinare epitelială parțial pluripotent	— tumori epiteliale maligne amestecate (adenocarcinom cu, celule clare-adenocarcinom hipernefroid)	— tumori pur heterologe
Tumori epiteliale + celule stromale ale endometrului (potențe fixe)	— carcinosarcom	— tumori compuse (R. Meyer, 1930)
Tumori epiteliale + celule stromale ale endometrului — separate (potențe fixe)	— carcinom și sarcom	— tumori de colisiune (R. Meyer, 1930)
Celule stromale ale endometrului (potențe fixe)	— sarcom endometrial	— tumori pur homologe (Aber și Tovell, 1959)
Celule epiteliale ale endometrului (potențe fixe)	— adenocarcinom matur și imatur — adenoacantom	— tumori pur homologe

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

(Tumori maligne ale endometrului)

Abell M. R. — *Canad. Med. Ass. J.* 1966, 94, 1 102.
Abramova M. M. — *Anal. rom. - sov.* 1962, 3.
Alan B. P. Ng. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1968, 4, 506.
Albescu I. — *Spitalul*, 1964, 3, 247.
Albertini A. — *Histologische Geschwulstdiagnostik. G. Thieme*, Stuttgart, 1955.
Alvizouri (1961) (cit. H. Gore, Hertig A. T.) — *Am. J. Obst. Gynec.* 1966, 94, 1, 134.
Ames S., Janovski N. A. — *Obst. Gynec.* 1968, 22, 68.
Anderson D. G. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1965, 1, 92, 87.
Anderson E. J., Meltzer D. H., Elliot J. Scarbourough, Smith R. B., Turner M. *Cancer* (Philad.) 1965, 18, 8, 955.
Baanders, Von. Halewijn (1964) (cit. J. C. Petit et coll.) — *Bul. du Cancer*, 1973, 60, 1, 71.
Bachman F. F. — *Zbl. f. Gynäk.*, 1973, 49, 1 729.
Badib A. O., Kurohara S. S., Vongtama V. I., Selim M. A., Webster J. H. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1970, 106, 2, 205.
Bakhman Ya. V., Chepik O. F., Serov S. F., Slepykh A. S. — *Akuş. i. Ghnek*, 1974, 4, 19.
Barter H. R., Brennan G., Newman W., Keith W. M. — *Am. J. Obst. Gynec* 1968, 5, 696.
Beck P. R., Latour A. P. J., Bourne B. H. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1964, 2, 88, 178.
Béclère Ch. — *Sem Hôp, (Paris)*, 1966, 42, 24, 1 504.
Benjamin F., Casper D. J. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1966, 94, 7, 991.
Bettinger H. F. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1971, 109, 2, 194.
Black J., Heyns O. S., Gilmann J. — *J. Clin. Endocr.* 1941, 1, 547.
Blanchard E. M. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1967, 99, 7, 908.
Blumenson E. L., Bross J. D. I., Nelson H. Slack. — *Cancer* (Philad.) 1971. 28, 3, 735.
Boivin et Richart (1965) (cit. C. C. Marcus) — *The ovary in endometrial carcinoma*. Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1967.
Boim M. G. — *Akuş I. Ghinek*, 1970, 6, 63.
Bonte J. B., Drochmann A. — *Obst. Gynec. Scand.* 1966, 45, 121.
Boronow R. C. — *Carcinoma of the corpus*. Year Book, Medical Publish, 1969.
Boute J., Decoster I. M., Ide P. — *Cancer* (Philad.) 1970, 25, 4, 907.
Boutselis J. G., Bair J. R., Vorys N., Willery J. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1963, 85, 994.
Bromberg, Liban, Laufer (1959) (cit. H. Gore, Hertig. A. T.) — *Am. J.Obst. Gynec.* 1966, 94, 1, 134.
Brunschwig A., Murphy A. — *Am. J. Gynec. Obst.* 1954, 68, 1 482.
Brunschwig A., Murphy A. (1954) (cit. László and Gaál — *Gynecologic Pathology* — Budapest, 1969).
Brux (de) J. — *Histopatologie Gynecologique*. Ed. Masson, Paris 1971.
Brux (de) J., Schachter A. — *Acta Morphol*, 1973, 113.
Buehl I. A., Vellaos F., Carter J. E., Huber C. P. —*Am. J. Clin. Path.* 1964, 42, 594.
Campbell P. E., Barter R. A. — *J. Obst. Gynec. Brit.* Cwlth, 1961, 68, 568.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL X

CONTRACEPȚIA ȘI ENDOMETRUL

Contraceptivele estro-progestative

În ultimii 10—15 ani, de cînd Pincus în 1958 a raportat efectul anticoncepțional al unui progestativ de sinteză, au început să se folosească în același scop o multitudine de preparate comercializate sub diferite denumiri. În prima etapă acestea au fost folosite numai în scop contraceptiv, dar ulterior, constatîndu-se că ele au și alte efecte, au fost utilizate și în patologia ginecologică și obstetricală.

Componenta estrogenică a acestor preparate este dată de 17-alfa-etinil-estradiol. Componenta progestativă este dată de 19-nor-17-alfa-etinil-testosteron (noretindron) sau de izomerul său 17-alfa-etinil-17-hidroxi-5(10-estren-3-on(noretinnodrel), fie de acetat de 17-alfa-hidroxiprogesteron-6-alfa-metil-17-alfa-acetoxiprogesteron (acetat de medroxiprogesteron) sau 17-alfa-hidroxiprogesteron). (hidroxiprogesteron).

Contraceptivele estro-progestative se folosesc sub diferite forme:

1) orale (pilule): combinate, secvențiale, progesteron administrat continuu, pilule cu acțiune lungă.

2) preparate injectabile cu acțiune îndelungată.

3) contraceptive post-coitale și agenți nesteroizi antifertilizanți.

Modul de acțiune al contraceptivelor este complex și nu pe deplin clarificat, deoarece chiar la ora actuală unele dintre aspectele fiziologice ale ovulației, fecundației, nidației și dezvoltării embrionului nu sînt perfect elucidate. Cei mai mulți autori admit în prezent că gestagenele acționează la diferite niveluri: hipo-

Scanned with OKEN Scanner

talamic, hipofizar, ovarian și endometrial. Dintre toate segmentele, endometrul este nivelul la care se produc, sau poate se constată mai evident, modificările histologice și histochimice produse de administrarea de estrogeni, progesteron, androgeni sau gestagene.

Estrogenii administrați izolat la începutul ciclului produc prelungirea fazei proliferative și blocarea secreției de FSH.

Administrarea hormonului o perioadă mai lungă de timp poate determina o hiperplazie glandulo-chistică care se va manifesta uneori prin hemoragii sau se poate transforma într-o proliferare adenomatoasă. Dallenbach (1969) susține că în aceste cazuri în straturile superficiale ale stromei pot fi puse în evidență grăsimi și celule xantomatoase care conțin steroizi. Aceste modificări se datoresc nu cantității de estrogeni, ci duratei lor de administrare. Allen (1940) susține că la administrarea unor doze foarte mari de estrogeni s-a obținut un endometru atrofic, în timp ce dozele mici și continue au favorizat apariția carcinomului de endometru.

Progesteronul administrat continuu, 5—6 mg. zilnic timp de 4 săptămîni, oprește transformarea secretorie a mucoasei uterine și endometrul rămîne mereu în fază proliferativă. Dacă durata de administrare depășește 6 săptămîni, aspectul de fază proliferativă se schimbă și apare o atrofie glandulară accentuată cu deciduoza concomitentă a stromei. La atingerea dozei totale de 500 mg se obține o atrofie glandulară totală cu stromă tipic deciduală.

Progestativele de sinteză determină de asemenea modificări importante ale mucoasei uterine, efectul lor fiind variat, în funcție de cantitatea hormonului, durata administrării și starea hormonală a subiectului în momentul aplicării produsului (Dallenbach-Hellweg — 1969, Diczfaluszy — 1969). Alți autori afirmă că gestagenele produc în ultimă instanță același tip de endometru (Pincus și col. — 1958, Goldziecher și col. — 1962, Maqueo și col. — 1963, 1964). Datorită acestor divergențe, nu este surprinzător faptul că aspectul endometrului este descris diferit de diverșii autori.

Efectul pilulelor combinate este în general caracterizat printr-o relativă regresie a fazei proliferative, urmată de semne discrete secretorii. După un tratament de 20 de zile, între a 5—52 zi a ciclului, se produc modificări endometriale profunde și aproape caracteristice.

Scanned with OKEN Scanner

Ele se traduc printr-o atrofie a endometrului rapid instalată, oprirea mitozelor, turtirea celuleor glandulare, creșterea raportului nucleu/citoplasmă și atrofia tubilor glandulari. Aceste modificări ating maximum în a 20-a zi a ciclului (J. de Brux —1971). Stroma citogenă suferă și ea modificări importante în sensul unei disocieri edematoase de intensități variabile după gestagenul utilizat. Edemul este mai accentuat decît într-un ciclu normal, el apare în a 8-a zi cu maximum către a 20-a zi, sau după 15 zile de administrare a produsului. Uneori se constată și apariția unei discrete predecidualizări.

Aparatul vascular endometrial este profund perturbat după administrarea de gestagene. Gost (1968), Blaustein, Schenker (1971), Soreg, Mark și Lowler (1970) au constatat că atît contraceptivele orale combinate cît și cele secvențiale determină o hiperplazie a sinusoidelor și arteriolelor spiralate și de asemenea o hiperplazie a musculaturii netede din peretele acestor vase. Acțiunea antiestrogenică puternică a gestagenului influențează negativ elementele mezenchimale din stroma endometrului care în mod normal contribuie la formarea celulelor endoteliale și a pericitelor. Inhibarea acestora are ca rezultat lipsa de formare a arteriolelor spiralate cu consecința imediată — apariția de sufuziuni sanguine în stromă traduse clinic prin microsîngerări uterine (Sarfati, J. de Brux — 1973). Microscopia electronică confirmă alterațiile degenerative ale componentelor vasculare semnalate de microscopia optică (Friedrich E. R. — cit. de Brux — 1973).

În ce privește situația unor enzime socotite a fi cele mai importante la acest nivel cum sînt fosfataza alcalină, fosfataza acidă și DPN diaforaza, a fost semnalată reducerea lor cantitativă după 26 de luni de terapie cu gestagene (Flowers — 1966). Studiul acestor enzime constituie explicația aplicării de gestagene în neoplasmul de endometru cu rol de inhibiție a caracterului proliferativ a țesuturilor.

După întreruperea terapiei cu gestagene, în al 2-lea ciclu menstural enzimele revin la normal.

Contraceptivele secvențiale determină o marcată proliferare a glandelor și stromei din faza proliferativă și instalarea timpurie a fazei secretorii. În mai puțin de 5 zile, prin regimul secvențial se obține o dezvoltare secretorie a mucoasei uterine foarte apropiată de a unui ciclu normal, fluxul menstrual devenind aproximativ normal ca durată și cantitate.

Scanned with OKEN Scanner

Cu privere la contracepţia continuă părerile nu sînt unitare. Unii (Martinez-Manatou şi col. — 1967) susţin că în 67% se obţine un endometru inactiv sau discret secretor; alţii (J. de Brux — 1971), după administrarea „non stop" de progesteron de la 1—4 ani semnalează prezenţa unei atrofii marcate a mucoasei uterine însoţită de hemoragii de intensitate variabilă şi în fine, alţii, după ce semnalează aceeaşi atrofie, subliniază că ea este mai marcată dacă contraceptivul nu conţine un compus estrogenic. Gestagenul administrat în fază proliferativă precoce creează un dezechilibru hormonal puternic. În aceste cazuri numai în 1/3 se găseşte un endometru în fază secretorie, în 2/3 glandele fiind lipsite de orice urmă de secreţie (Felton şi col. — 1965).

Contraceptivele nesteroide de tipul citratului de clomifen acţionează mai mult asupra mediului intern decît asupra endometrului sau intervine asupra blastocitului (obstacol în nidarea acestuia).

Dispozitivele intrauterine

Din 1959, de cînd dispozitivele intrauterine au început să fie publicate pe scară largă, au apărut numeroase publicaţii în care se descriu modul de acţiune şi efectele secundare produse de acestea.

Acţiunea contraceptivă a dispozitivelor intrauterine nu este pe deplin clarificată. Nu s-a putut stabili dacă prin această metodă se ajunge la un avort infraclinic sau modificările produse în endometru împiedică implantarea oului fecundat. Diversele cercetări experimentale sau pe om au permis să se stabilească că efectul contraceptiv nu se exercită asupra ovulaţiei, fecundaţiei sau segmentării şi nici asupra transportului tubar al oului (Mastroiani şi col. — 1965; Mastroiani şi col. — 1967; Eckstein — 1969; Morston şi Kelly — 1969; Craig — 1969).

Se pare că implantarea oului fecundat se face în raport cu mărimea dispozitivului, în sensul că dacă dispozitivul nu ocupă toată suprafaţa endometrului, implantarea se poate face (Brown şi Foote — 1966; Burnhill şi Birenberg — 1966, Craig — 1969). După unele cercetări s-a constatat că dispozitivul are o acţiune luteolitică deoarece după implantarea lui, corpul galben suferă un proces de regresie urmată de o scădere a progesteronului şi

Scanned with OKEN Scanner

pregnandiolului urinar. Faptul a fost verificat la animale și la om (Ginther și col. — 1966; Rothmacher și col. — 1967; Gerrits, Howk și Stormshak — 1968). Efectul embrio-toxic al dispozitivului intrauterin este admis de unii autori care au constatat că după 8—10 zile embrionii au dispărut din coarnele uterine la animalele de experiență (Gerrits, Howk și Stormshak — 1968). Craig (1969) a demonstrat experimental că ouăle din cavitatea uterină cu dispozitive devin anormale după cîteva zile. La specia umană nu s-a pus în evidență acțiunea toxică asupra ouălor fecundate și ajunse în cavitate uterină care conține dispozitiv, dar dacă se ține seama de efectele obținute la unele primate se poate considera că efectele ar putea fi similare (Morston, Kelly și Eckstein — 1969).

Amreich (1963) crede că dispozitivele intrauterine au acțiune contraceptivă datorită unei secreții exagerate a glandelor endometriale cît și unei descuamații celulare accentuate care ar împiedica implantarea oului fertilizat.

Toate publicațiile apărute în ultimii 15 ani în legătură cu dispozitivele intrauterine admit că modificările morfologice și enzimatice produse la nivelul endometrului nu sînt compatibile cu dezvoltarea unei sarcini. Aceste modificări, deși sînt constatate și recunoscute de cercetători, sînt interpretate diferit. Aceasta se datorește în mare măsură faptului că morfologia endometrului este diferită, după cum se găsește în apropierea dispozitivului sau la distanță și este greu de spus dacă modificările sînt patologice sau nu.

Ancla și J. de Brux (1970), Mayer, Mishell și Bell (1970) ca și alți autori, au făcut studii sistematice asupra endometrului la femeie, în prezența dispozitivului, recoltat prin biopsie sau prin histerectomie. Ancla (1970) găsește 3 aspecte în zonele „intercalare", dispozitivul fiind prezent:

— *modificări vasculare* traduse prin fenomene exsudative (edem, congestie, extravazate sanguine) care se întîlnesc în partea superficială a mucoasei. Aceste modificări sînt de cele mai multe ori discrete. Dacă sînt mai accentuate, ele se traduc clinic prin „metroragie" (Wilson, Ledger și Andras — 1965, au semnalat întinse zone hemoragice). De asemenea Ancla și J. de Brux (1967) au găsit microtromboze care determină o dislocare localizată a peretelui vascular cu trecerea elementelor sanguine în spațiile interstițiale;

Scanned with OKEN Scanner

— *modificări inflamatorii* : în mod normal un dispozitiv introdus în cele mai bune condiţii de asepsie şi antisepsie nu ar trebui să producă nici histologic şi nici clinic leziuni de endometrită.

Examenele histologice au evidenţiat totuşi aspecte inflamatorii ale mucoasei uterine. Acestea se caracterizează printr-un aflux de leucocite în stroma citogenă şi uneori chiar în glande (Mayer şi Mishell — 1965 ; Iskander şi Rifai — 1967 ; Mayer, Mishell, Bell — 1970). Infiltraţia cu leucocite este proporţională cu suprafaţa de contact a dispozitivului cu endometrul (Zipper şi col. — 1971). Infiltraţia leucocitară împreună cu reacţia exsudativă şi congestia realizează aspectul de inflamaţie subacută. Mayer, Mishell şi Bell (1970) au studiat endometrul prelevat prin biopsie sau prin histerectomie după introducerea dispozitivului, indiferent de perioadă, de la 4 ore pînă la 20 de zile, urmărind dinamica modificărilor histologice. Autorii au constatat că în primele ore şi zile predomină infiltraţia cu leucocite atît la femeie cît şi la animalele de experienţă. De asemenea în primele zile se constată o ulceraţie traumatică superficială la nivelul endometrului, cu acumulare de neutrofile în această zonă. La o săptămînă după implantarea dispozitivului apare o infiltraţie plasmocitară care este maximă între 7—35 zile, dar poate persista şi după 50 zile. Deşi din punct de vedere bacteriologic cavitatea uterină este sterilă după 48 ore de la introducerea dispozitivului, plasmocitele şi mononuclearele se găsesc în cantitate mare multe săptămîni după ce infecţia infraclinică a trecut. Persistenţa mononuclearelor în endometru peste 20 zile sugerează explicaţia că există mediatori care continuă să acţioneze chiar dacă bacteriile au dispărut.

S-a constatat că după cîteva cicluri menstruale de la introducerea dispozitivului, infiltraţia cu plasmocite este mai frecventă şi se găseşte în aproximativ 80% din cazuri. Dacă endometrul este inoculat cu germeni virulenţi odată cu introducerea dispozitivului, infiltraţia inflamatorie va fi puternică şi de lungă durată. Tatum (1973) a constatat că dispozitivele de cupru determină o infiltraţie leucocitară mai accentuată la nivelul endometrului, iar fluidul uterin este mai crescut cantitativ, comparativ cu alte dispozitive.

Maturaţia endometrului : faptul că dispozitivul intrauterin nu inhibă ovulaţia ar pleda pentru dezvoltarea normală a endometrului, cu o evoluţie ciclică, bifazică. Studii sis-

Scanned with OKEN Scanner

tematice au constatat că există o perturbare funcțională, deși discretă, însă frecventă, care obligă să fie luată în considerație. Aspectul general este acela al unei întîrzieri secretorii în contrast cu faza de hiperstimulare estrogenică.

În zona în care dispozitivul vine în contact cu mucoasa se produce o depresiune cu atrofia și fibroza endometrului, uneori cu dispariția acestuia, astfel că dispozitivul vine în contact direct cu miometrul.

Bartke (1968), Marston și Kelly (1969) susțin că mucoasa, în prezența dispozitivelor, devine incapabilă de transformare predeciduală. Sammour, Iskander și Rifai (1967) au constatat că biopsiile efectuate în a 2-a fază a ciclului prezintă o persistență a fazei proliferative în 80 din 192 cazuri controlate. Între buclele dispozitivului aspectul endometrului este congestiv și pseudoinflamator.

Microscopie electronică: Ancla (1970) a studiat aspectul electrono-optic al endometrului după 6 luni și 2 ani de la introducerea dispozitivului. Au fost constatate leziuni celulare și vasculare nedetectate în microscopia optică: ruperea membranelor celulare la toate nivelele cu liză, microfocare de necroză și microdepozite de fibrină.

Necroza celulară favorizează eliberarea de tromboplastină tisulară care este urmată de constituirea de microtromboze diseminate în tot endometrul. Acest aspect a fost observat în faza menstruală sau imediat postmenstruală.

În 20% din cazuri, cu aceeași metodă, a fost evidențiat un sistem canalicular nucleolar. Modificările se găsesc în mod tranzitoriu și în cazurile fără dispozitive, dar numai după ovulație și dispar în faza secretorie. La nivelul vaselor mici se constată necroze și tromboze fibrino-plachetare. Trombii aderă la peretele capilarului care este în curs de necroză, situație favorabilă extravagări sanguine. Edemul stromei din faza secretorie este excesiv.

Modificările enzimatice sînt caracteristice. Hester și col. (1970) găsesc fosfataza acidă și alcalină puțin modificate față de ciclul normal. Substanțele mucinoase acide și neutre au fost găsite crescute în toate fazele ciclului. Sulfamucinele în endometrul cu dispozitiv au predominat în faza preovulatorie, iar carboximucinele în faza postovulatorie.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Arrato W. S., De Alvarez R. R. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1972, 112 1 025.
Bădărău L., Ioanid I., Gavriliță L. — *Les progestatifs de synthèse.* Ed. Med. 1969.
Boué A., Boué J. — *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* 1973, 2, 141.
Brux (de) J. — *Histopathologie Gynécologique.* Ed. Masson. Paris, 1971.
Csermely T., Hughes E., Demers L. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1971, 109, 7, 1 066.
Dallenbach-Hellweg G. — *Endometrium.* Ed. Springer, 1969.
Dadhial R. K., Machin A., M., Tait S. M. — *Lancet.* 1970, II, 2.
Drill V. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1974, 119, 2, 165.
Fanard A. — *Les progestatifs de synthèse.* Ed. Medic. București, 1971.
Kohl G. C. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1974, 118, 406.
Maqueo M., Martinez-Manautou J. — *J. Reprod Fertil.* 1964, 8, 305.
Oclander (cit. Brux) — *Histopathologie Gynecologique.* Ed. Masson, Paris, 1971.
Rifkin I., Beckman L. M. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1972, 113, 420.
Robinson S. C. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1971, 109, 354.
Roseau E. — *Presse Med.* 1971, 79, 8, 364.
Sarfati R., Brux J. — *J. Gynec. Obst. Biol. Reprod.* 1973, 2, 87.
Sîrbu P., Cioltei A., Petroianu P. — *Les progestatifs de synthèse.* Ed. Med. 1971.
Toth F., Kerenyi T. — *Acta Morphol.* 1973, 119, Congr. Budapesta.
Tzu-Szu-Yang, Wen-Hsum-Yang. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1971, 109, 6, 64.

II

Ancla M. — *Fertil* 1970, 2, 19.
Bollianger M. C., Corrier T. C., Ledger W. J. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1971, 106, 669.
David A., Kailum A., Serr D. M., Czernohilski B. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1973, 111.
Hester L. L., Kellet W. W. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1970, 106, 8, 1 144.
Lane M. E., Dacalos E., Sobrero A., Ober W. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1974, 119, 5, 693.
Mayer D. L., Mishell D. R., Bell J. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1970, 106, 6, 799.
Sedlis A., Reynik J. V. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1970, 108, 8, 1 209.
Shine R. M., Thompson J. F. — *Am. J. Obst. Gynec.* 1974, 1 119, 124.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

L'ENDOMETRE

Résumé

La monographie „L'Endomètre" est composé de 10 chapitres. Les 5 premiers chapitres se réfèrent aux aspects normaux du point de vue embryologique, histologique, biochimique, génétique et physiologique de la muqueuse utérine. Les 5 derniers chapitres s'occupent des aspects pathologiques de l'endomètre, comme : inflammations, troubles menstruels, dysplasies et tumeurs de l'endomètre.

Par la confrontation des données cliniques, expérimentales et morphologiques de la littérature de spécialité, ainsi que de l'expérience personnelle accumulée dans une période de 30 ans d'activité morphoclinique gynécologique, les auteurs essaient de compléter la série des volumes parus les dernières années dans la littérature roumaine et étrangère, concernant certains problèmes de pathologie gynécologique.

Dans les chapitres qui traitent des aspects normaux de l'endomètre sont présentées les données histologiques de microscopie optique et électronique en soulignant le rôle fonctionnel de chaque élément à part, ainsi que les opinions de dernière heure concernant les différents composants cellulaires de la muqueuse.

Les données d'histochimie et biochimie (chapitre III) présentent la complexité métabolique et fonctionnelle de la muqueuse utérine, ainsi que le rôle joué par ce „laboratoire" tissulaire dans le maintien et l'évolution du produit de conception Le chapitre V, concernant la physiologie du cycle menstruel détaille l'importance des facteurs endocriniens dans l'apparition de la menstruation ainsi que les stades de celle-ci, à coté des différentes opinions sur le mode dans lequel se produit la hémorragie menstruelle.

Dans la deuxième partie du volume, les auteurs se réfèrent aux divers aspects pathologiques de l'endomètre.

Ainsi, au chapitre VI on détaille les lésions inflammatoires non-spécifiques et spécifiques avec l'accent sur l'endométrite bacillaire et avec le soulignement de l'importance qu'ont ces lésions sur l'intégrité de l'endomètre et, par conséquent, sur la nidification et le maintien de l'oeuf. La même idée est aussi mise en évidence au chapitre VII ou l'on traite des troubles menstruels (aménorrhée, hémorragies génitales et disménorrhée) de causes diverses, à différents aspects cliniques et morphologiques et aux généralités sur les méthodes thérapeutiques dans ces situations.

Au chapitre VIII, où l'on discute des displasies et des distrophies d'endomètre, les auteurs essaient de présenter la liaison qui existe entre ces modifications, en grande partie de nature hormonale et l'apparition du cancer d'endomètre, ainsi que le diagnostic différentiel auquel se prètent ces tableaux morphocliniques.

Le chapitre IX traite le problème du carcinome d'endomètre, en détaillant le rôle des facteurs favorisants, les symptômes, les méthodes cliniques et paracliniques de dépistage, ainsi que les nombreux aspects microscopiques sous lesquels la tumeur peut se présenter. L'histochimie, l'histoenzymologie, la gradation, l'évolution, le pronostic et le traitement du carcinome d'endomètre n'ont pas été négligés. Dans la deuxième partie du chapitre IX on présente des tumeurs moins connues de la muqueuse utérine comme les „tumeurs stromales et les tumeurs mésenchymales particulières" (carcinosarcome, tumeur mixte mésodermale, tumeur mésothéliale).

Le problème des pilules contraceptives et des dispositifs intrautérins est synthétiquement exposé au chapitre X, avec prédominance pour le coté morphologique de celui-ci.

A la fin de chaque chapitre, le volume „l'Endomètre" présente la bibliographie citée dans le texte (bibliographie selective, étant donné que pour la composition du volume ont été utilisées de nombreuses autres données bibliographiques qu'on trouve chez les auteurs). De même, là où c'est le cas, on présente des aspects macroscopiques et microscopiques (microphotographies) provenus en majorité des collections des services ou les auteurs travaillent.

Scanned with OKEN Scanner

Referenţi ştiinţifici : Prof. dr. F. GYERGYAY
Prof. dr. A. BORBATH

Redactor : VASILE ŞUVĂIALĂ
Tehnoredactor : MIHAI BUJDEI

Apărut 1976. Format 61×86/16. Coli tipo 17,50 plus 1,75 planşe pe hîrtie cretată. Bun de tipar la 20.IV.1976. Tiraj 4 200 exemplare legate 1/1.
Editura „Junimea", str. Gheorghi Dimitrov, 1
IAŞI — ROMÂNIA

Tiparul executat la Întreprinderea poligrafică Iaşi, str. Vasile Alecsandri nr. 6. Comanda 60.

Scanned with OKEN Scanner

Autorii volumului ENDOMETRUL continuă prin această lucrare seria monografiilor din patologia genitală feminină începută cu volumul TUMORILE OVARULUI, publicat în 1974.

Lucrarea sistematizează și clarifică numeroase probleme care privesc mucoasa uterină fie sub aspectul său normal (date de histologie, histochimie, biochimie, genetică și fiziologie), fie sub aspect patologic. Sînt discutate leziunile inflamatorii ale endometrului, modificările displazice ale endometrului și relația acestora cu leziunile neoplazice, precum și tumorile maligne ale mucoasei uterine, cu toată gama de posibilități histologice și clinice. Morfologia, clinica, prognosticul și tratamentul tuturor acestor leziuni sînt amplu și competent discutate. În încheiere, volumul cuprinde un capitol privind contraceptivele, cu toate problemele pe care această medicație le ridică. Lucrarea conține, pe lîngă datele din literatură, numeroase contribuții izvorîte din experiența personală a autorilor. Fiecare capitol este completat cu o bogată iconografie (microfotografii, scheme și tabele) și bibliografia respectivă. Lucrarea tratează problema atît de complexă a endometrului pentru prima dată în țara noastră, publicații similare fiind de altfel foarte puține chiar și în literatura mondială.

ENDOMETRUL se adresează specialiștilor de anatomie patologică, obstetrică și ginecologie, citologie, chirurgie, precum și medicilor de medicină generală.

Scanned with OKEN Scanner